



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)

Vom 15. August 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH	37

5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGgA	56
5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	61
5.4	Stellungnahme der DGHO und Charité Berlin	65
D.	Anlagen	79
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	79
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Decitabin/Cedazuridin am 1. März 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Decitabin/Cedazuridin (Inaqovi) gemäß Fachinformation

Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.08.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Decitabin/Cedazuridin als Monotherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Azacitidin, Cytarabin, Daunorubicin, Decitabin, Doxorubicin, Etoposid, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Ivosidenib, Idarubicin, Mitoxantron, Tioguanin und Venetoclax. Zudem ist Hydroxycarbamid im Off-Label Use ordnungsfähig.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:

- Ivosidenib (Beschluss vom 18. Januar 2024)
- Venetoclax (Beschluss vom 2. Dezember 2021)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Decitabin (Beschluss vom 2. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 8. November 2022) – Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) oder bei CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. (siehe „Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.

Bei Patientinnen und Patienten mit AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, besteht das Therapieziel in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei höchstmöglicher Lebensqualität.

In der NCCN-Leitlinie werden für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, insbesondere Venetoclax in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit Decitabin empfohlen. Im Weiteren nennt die NCCN-Leitlinie die Wirkstoffe Azacitidin, Decitabin, Cytarabin und Gemtuzumab Ozogamicin jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Venetoclax in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin und Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) sowie Best Supportive Care. Auch in der ASH-Leitlinie werden die Monotherapien mit Azacitidin, Decitabin und Cytarabin empfohlen.

Gemäß der schriftlichen Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) stellt die Kombination aus Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanzen (HMA) in Verbindung mit einer optimalen supportiven Therapie einen neuen Therapiestandard für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, dar. Für die am 19. Mai 2021 zugelassene Kombination aus Venetoclax mit einer HMA

(Azacitidin oder Decitabin) wurde mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis des Vergleiches zwischen der Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin gegenüber Azacitidin festgestellt. Bezüglich der Kombinationstherapie aus Venetoclax konkret mit Decitabin lagen keine Daten vor. Im Rahmen der Zulassung erfolgte eine Extrapolation des Effektes von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin auf Venetoclax in Kombination mit Decitabin auf Basis des vergleichbaren Wirkmechanismus. In der Nutzenbewertung verblieben Unsicherheiten, inwieweit die der Bewertung zugrunde gelegten Ergebnisse aus der Studie Viale-A zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können, insbesondere auch hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit sah es der G-BA dennoch als sachgerecht an, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens über Venetoclax in Kombination mit Azacitidin hinaus, also in Kombination mit einer HMA, auf Basis der Studie Viale-A zu bewerten. Daher wird sowohl Venetoclax in Kombination mit Azacitidin als auch Venetoclax in Kombination mit Decitabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 18. Februar 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber niedrig dosiertem Cytarabin festgestellt. Diese Behandlungsoption wird als eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Decitabin liegt ein Beschluss des G-BA vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung vor, in dem ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Therapie der Wahl aus Best-Supportive-Care oder Cytarabin festgestellt wurde. Aus der vorliegenden Evidenz geht insgesamt nicht hervor, dass einer der beiden HMA-Wirkstoffe (Decitabin bzw. Azacitidin) dem anderen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, überlegen ist. Vor dem Hintergrund entsprechender Therapieempfehlungen wird der Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin auch nach Einführung der Kombinationstherapie mit Venetoclax derzeit weiterhin ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Daher wird sowohl eine Monotherapie mit Azacitidin als auch mit Decitabin als eine weitere gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Hinsichtlich des Stellenwertes einer Monotherapie mit Cytarabin werden die Ausführungen zu Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin und Decitabin berücksichtigt. Sowohl für Decitabin als auch für Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin liegt auf Basis der jeweiligen zulassungsrelevanten Studien ein Vorteil gegenüber niedrig dosiertem Cytarabin vor, der auch im jeweiligen Beschluss über die Nutzenbewertung festgestellt wurde. Zudem wird Cytarabin auch von der DGHO nachrangig im Vergleich zu HMA oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin genannt. Daher wird eine Monotherapie mit Cytarabin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Kombination aus Venetoclax mit niedrig dosiertem Cytarabin ist in Europa nicht zugelassen, weshalb diese Kombination keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Gemtuzumab Ozogamicin soll entsprechend der Zulassung nur bei Patientinnen und Patienten verwendet werden, die für eine intensive Induktionschemotherapie infrage kommen, sodass Gemtuzumab Ozogamicin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin eine alleinige Best-Supportive-Care nicht in Frage

kommt und diese damit keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die mögliche Durchführung von begleitenden supportiven Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bleibt hiervon unberührt.

Bei dem Wirkstoff Ivosidenib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 18. Januar 2024 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Azacitidin festgestellt.

Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 04.05.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ivosidenib für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Induktionschemotherapie in Frage kommen, auf Basis der vorliegenden Evidenz die Kombinationstherapien Venetoclax + Azacitidin, Venetoclax + Decitabin und Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin sowie die Monotherapien mit Azacitidin oder Decitabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie ASTX727-02 vor.

ASTX727-02 ist eine abgeschlossene Phase III-Studie, die in eine offene, aktiv kontrollierte Phase und eine einarmige Phase unterteilt ist. Die Studie hatte die Untersuchung der Bioäquivalenz zum Ziel, unter Verwendung eines Cross-over-Designs. Der primäre Endpunkt der Studie war die 5-Tages-Gesamtexposition gegenüber Decitabin, gemessen mittels Area under the Curve.

Die Studie untersuchte Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronischer myelomonozytärer Leukämie und AML. Insgesamt wurden 89 Patientinnen und Patienten mit AML in die aktiv kontrollierte Phase eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. In dieser Studienphase wurde oral appliziertes Decitabin/Cedazuridin mit intravenös (i. v.) appliziertem Decitabin über einen Zyklus von 28 Tagen verglichen, anschließend erfolgte ein Cross-over auf die jeweils andere Therapie.

In der anschließenden einarmigen Extensionsphase der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten Decitabin/Cedazuridin bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.

Die Studie ASTX727-02 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin nicht geeignet. Gemäß der Fachinformation von Decitabin/Cedazuridin muss eine Behandlung über mindestens 4 Zyklen erfolgen. Dies wird auch in der Fachinformation von Decitabin empfohlen. Folglich ist die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie, die einen Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben würde, mit jeweils 1 Behandlungszyklus zu kurz und entspricht nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie ASTX727-02 vor. Aufgrund dessen, dass die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie zu kurz war, liegt kein adäquater Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Inaqovi“ mit dem Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin.

Der Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Behandlung mit Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie ASTX727-02 vor. In der aktiv kontrollierten Phase der Studie wurde Decitabin/Cedazuridin mit i. v. Decitabin über einen Zyklus von 28 Tagen verglichen, anschließend erfolgte ein Cross-over auf die jeweils andere Therapie. Gemäß der Fachinformation von Decitabin/Cedazuridin muss eine Behandlung über mindestens 4 Zyklen erfolgen. Dies wird auch in der Fachinformation von Decitabin empfohlen. Aufgrund dessen, dass die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie zu kurz war, liegt kein adäquater Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind jedoch mit einer potenziellen Unterschätzung behaftet.

Die Unterschätzung resultiert insbesondere aufgrund der potenziell höheren Inzidenz der AML und dem potenziell höheren Anteil von Patientinnen und Patienten, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. In der zugrundeliegenden Publikation, aus der die Anteilswerte stammen, sind ältere Patientinnen und Patienten unterrepräsentiert. Da gerade ältere Patientinnen und Patienten für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, ist der Anteilswert eher höher einzuschätzen als in der Publikation angenommen.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Venetoclax zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 02.12.2021).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Inaqovi (Wirkstoff: Decitabin/Cedazuridin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Induktionstherapie				
Decitabin-Cedazuridin	<u>Tag 1 - 5:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	7	91,0
Decitabin	<u>Tag 1 - 5:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65,0

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib		kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0
Cytarabin		2 x täglich <u>Tag 1 - 10:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	10	130,0
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin					
Venetoclax		kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0
Azacitidin		<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	7	91,0
Venetoclax in Kombination mit Decitabin					
Venetoclax		kontinuierlich 1 x täglich	365,0	1	365,0
Decitabin		<u>Tag 1 - 5:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Decitabin-Cedazuridin	35 mg/100 mg	35 mg/100 mg	35 mg/100 mg	65,0	65 x 35 mg/100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Azacitidin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 150 mg	91,0	91 x 150 mg
Decitabin	20 mg/m ² = 38,2 mg	38,2 mg	1 x 50 mg	65,0	65 x 50 mg
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365 x 100 mg
Cytarabin	20 mg	40 mg	1 x 40 mg	130,0	130 x 40 mg
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin					
Venetoclax	Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg anschließend: 400 mg	Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg anschließend: 400 mg	Tag 1: 1 x 100 mg Tag 2: 2 x 100 mg anschließend: 4 x 100 mg	365,0	1455 x 100 mg
Azacitidin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 150 mg	91,0	91 x 150 mg
Venetoclax in Kombination mit Decitabin					
Venetoclax	Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg anschließend: 400 mg	Tag 1: 100 mg Tag 2: 200 mg anschließend: 400 mg	Tag 1: 1 x 100 mg Tag 2: 2 x 100 mg anschließend: 4 x 100 mg	365,0	1455 x 100 mg
Decitabin	20 mg/m ² = 38,2 mg	38,2 mg	1 x 50 mg	65,0	65 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Decitabin-Cedazuridin 35 mg/100 mg	5 FTA	7 224,43 €	2,00 €	409,30 €	6 813,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin 150 mg	1 DFL	525,69 €	2,00 €	24,41 €	499,28 €
Cytarabin 40 mg	10 PKI	35,34 €	2,00 €	1,14 €	32,20 €
Decitabin 50 mg	1 ILO	1 242,38 €	2,00 €	0,00 €	1 240,38 €
Glasdegib 100 mg	30 FTA	9 282,13 €	2,00 €	526,81 €	8 753,32 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,31 €	2,00 €	0,00 €	5 924,31 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Prophylaktische Prämedikation

Die antiemetische Prämedikation, die gemäß der Fachinformation von Decitabin-Cedazuridin in Erwägung gezogen werden muss, ist nicht mit konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen und ist daher hinsichtlich der Kosten nicht bezifferbar.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16.07.2024; 30.07.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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)

Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 10.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin wie folgt ergänzt:**

Decitabin/Cedazuridin

Beschluss vom: 15. August 2024

In Kraft getreten am: 15. August 2024

BAnz AT 24.09.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2023):

Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen

ca. 560 – 840 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Inaqovi (Wirkstoff: Decitabin/Cedazuridin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-29) sofern nicht anders indiziert.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Decitabin-Cedazuridin	88 570,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azacitidin	45 434,48 €
Decitabin	80 624,70 €
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	
Glasdegib	106 498,73 €
Cytarabin	418,60 €
Gesamt	106 917,33 €
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin	
Venetoclax	76 963,13 €
Azacitidin	45 434,48 €
Gesamt	122 397,61 €
Venetoclax in Kombination mit Decitabin	
Venetoclax	76 963,13 €
Decitabin	80 624,70 €
Gesamt	157 587,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	91	9 100 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	10	130	13 000 €

⁴ Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Decitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65	6 500 €
-----------	---	-------	---	----	---------

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Decitabin/Cedazuridin
(Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)**

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 10.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin wie folgt ergänzt:

Decitabin/Cedazuridin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2023):

Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-29), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

circa 560 bis 840 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Inaqovi (Wirkstoff: Decitabin/Cedazuridin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Decitabin/Cedazuridin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten²:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Decitabin-Cedazuridin	88 570,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azacitidin	45 434,48 €
Decitabin	80 624,70 €
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	
Glasdegib	106 498,73 €
Cytarabin	418,60 €
Gesamt	106 917,33 €
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin	
Venetoclax	76 963,13 €
Azacitidin	45 434,48 €
Gesamt	122 397,61 €
Venetoclax in Kombination mit Decitabin	
Venetoclax	76 963,13 €

² Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Decitabin	80 624,70 €
Gesamt	157 587,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	91	9 100 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	10	130	13 000 €
Decitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65	6 500 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2024 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Decitabin/Cedazuridin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Decitabin/Cedazuridin
- **Handelsname:** Inaqovi
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie (AML) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1030)

Modul 1

(PDF 627,92 kB)

Modul 2

(PDF 407,84 kB)

Modul 3

(PDF 1,82 MB)

Modul 4

(PDF 3,81 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 716,57 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,32 MB)

Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Decitabin/Cedazuridin:

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

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 518,82 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,04 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Decitabin/Cedazuridin - 2024-03-01-D-1030*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 14:38 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Decitabin/Cedazuridin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Otsuka Pharma GmbH	20.06.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA	21.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Charité Universitätsmedizin Berlin	25.06.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Otsuka Pharma GmbH						
Herr Dr. Czerwensky	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hundertmark	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Krug	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wernitz	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA						
Frau Bazarganipour	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Perlinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, Charité						
Herr Prof. Dr. Bullinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Röllig	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	20.06.2024
Stellungnahme zu	Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®) im Anwendungsgebiet <i>Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.</i> Vorgangsnummer: 2024-03-01-D-1030 IQWiG-Bericht Nr. 1798
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Otsuka Pharma GmbH (im Folgenden Otsuka) hat am 28.02.2024 für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ein Nutzendossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation:</p> <p><i>Inaqovi® wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01.03.2024.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 03.06.2024 veröffentlicht.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Otsuka im allgemeinen Teil den Stellenwert der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin für Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. Im zweiten Teil folgen Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiGs.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Hintergrund</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML; ICD-10: C92.0) ist eine seltene, aggressive und rasch fortschreitende maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs). Sie ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet und führt unbehandelt innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tod.</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, wurden in der Vergangenheit hauptsächlich mit hypomethylierenden Substanzen (HMA), z. B. Azacitidin oder Decitabin, behandelt. Dazu kamen weitere unterstützende Maßnahmen, wie <i>Best-Supportive-Care</i> (BSC) [1, 2]. Die Behandlung mit HMA weist zwar eine geringere Toxizität als eine Standard-Induktionstherapie auf, gleichzeitig sind die Chancen für eine Remission und ein längeres Überleben niedriger [3]. Azacitidin und Decitabin werden subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in einem Zyklus gegeben, ein Zyklus beträgt dabei 28 Tage [4, 5].</p> <p>Seit 2021 ist Venetoclax in Kombination mit einer HMA (Azacitidin, Decitabin) als weitere Behandlungsoption für AML-Patienten zugelassen, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist.</p> <p><i>Therapiebelastung der bisherigen Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf</i></p> <p>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 [2, 3]. 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 [4-6]. Die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche beträgt, je nach gewählter Therapieoption, zwischen 78 und 142 pro Jahr. Insbesondere die</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit der regelmäßigen Klink- 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 [7, 8]. Mit einem Median um die 70 Jahre [9, 10] ist die AML zudem eine Erkrankung des hohen Alters und altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen erschweren die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich. 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 [8]. Die Folge daraus ist oftmals ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer [8]. Der therapeutische Bedarf an oralen Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit zur parenteralen Gabe und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil ist dementsprechend hoch. Denn Therapieziel ist eine möglichst langanhaltende Krankheitskontrolle mit Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität [9, 11].</p> <p><i>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin</i></p> <p>Durch die Entwicklung der Fixkombination von 35 mg Decitabin mit 100 mg Cedazuridin (Inaqovi®) steht nun zum ersten Mal für Patienten, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, eine HMA zur Verfügung, welche ausschließlich oral angewendet wird. Die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ersetzt somit die intravenöse bzw. subkutane Gabe vollumfänglich.</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung erfolgte am 15.09.2023 basierend auf dem klinischen Entwicklungsprogramm für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin, einschließlich der Studie ASTX727-02, einer multizentrischen, randomisierten, offenen Cross-Over-Studie der Phase III.</p> <p>Die Studie ASTX727-02 untersuchte die Bioäquivalenz, die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zu intravenös verabreichtem Decitabin bei Patienten mit einer neu diagnostizierten <i>de novo</i> oder sekundären AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Die Studie gliederte 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 wurden. Insgesamt wurden 87 erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten <i>de novo</i> oder sekundären AML eingeschlossen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet war.</p> <p>In der Studie ASTX727-02 war die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit dem Komparator Decitabin i.v. zwar umgesetzt, sie erfüllt jedoch aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zVT ab dem dritten Zyklus nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. Die im Nutzendossier dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sind daher formal 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 jedoch um die zulassungsbegründende pivotale Studie handelt, wurde die Studie zur Darstellung des medizinischen Nutzens herangezogen.</p>	<p><u>Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: Für die Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie ASTX727-02 zeigt, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin mit intravenös verabreichtem Decitabin vergleichbar ist [5]. Die orale Gabe von Decitabin / Cedazuridin ist ein bedeutsamer patientenrelevanter Fortschritt in der Therapie der AML, denn sie geht mit einer deutlich geringeren Therapiebelastung einher als die bisher verfügbaren Therapieoptionen.</p> <p>Durch die orale Darreichungsform werden im Vergleich zur intravenösen Gabe infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle gänzlich vermieden und die Therapiebelastung der Patienten deutlich reduziert. Bei einem Teil der Patienten ist zudem die Implantation eines Portkatheters 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. 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 (\approx 78–142 im Jahr) auf einen je Zyklus bzw. 13 im Jahr, wodurch die Adhärenz weiter gefördert wird. Die orale Darreichungsform hat zudem weitere positive psychologische Effekte, da sie von den Patienten als weniger beängstigend und aggressiv wahrgenommen wird. Dies spiegelt sich auch in der Präferenz der</p>	<p>kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie ASTX727-02 vor.</p> <p>ASTX727-02 ist eine abgeschlossene Phase III-Studie, die in eine offene, aktiv kontrollierte Phase und eine einarmige Phase unterteilt ist. Die Studie hatte die Untersuchung der Bioäquivalenz zum Ziel, unter Verwendung eines Cross-over-Designs. Der primäre Endpunkt der Studie war die 5-Tages-Gesamtexposition gegenüber Decitabin, gemessen mittels Area under the Curve.</p> <p>Die Studie untersuchte Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronischer myelomonozytärer Leukämie und AML. Insgesamt wurden 89 Patientinnen und Patienten mit AML in die aktiv kontrollierte Phase eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. In dieser Studienphase wurde oral appliziertes Decitabin/Cedazuridin mit intravenös (i. v.) appliziertem Decitabin über einen Zyklus von 28 Tagen verglichen, anschließend erfolgte ein Cross-over auf die jeweils andere Therapie.</p> <p>In der anschließenden einarmigen Extensionsphase der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten Decitabin/Cedazuridin bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p>Die Studie ASTX727-02 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin nicht geeignet. Gemäß der Fachinformation von Decitabin/Cedazuridin muss eine Behandlung über mindestens 4 Zyklen erfolgen. Dies wird auch in der Fachinformation von Decitabin empfohlen. Folglich ist die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie, die einen Vergleich von</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten bezüglich der Darreichungsform ihrer Therapie wider. Verschiedene Studien zur Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien ergaben, dass Patienten eine orale gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugen [7, 12, 13].</p> <p>Die Patienten haben durch die Zulassung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin 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.</p> <p>Aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile lässt sich für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin ein <i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i> ableiten.</p>	<p>Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben würde, mit jeweils 1 Behandlungszyklus zu kurz und entspricht nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie ASTX727-02 vor. Aufgrund dessen, dass die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie zu kurz war, liegt kein adäquater Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.9ff.	<p>Die Studie ASTX727-02 wird als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG bewertet die Studie ASTX727-02 aufgrund des Designs als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Decitabin i.v.). Dies wird mit der zu kurzen Behandlungsdauer (jeweils 1 Behandlungszyklus) in der kontrollierten Phase der Studie begründet. Zudem sieht das IQWiG die Darstellung der Studie im Dossier als bestmögliche verfügbare Evidenz für die orale Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und den aufgrund der oralen Darreichungsform abgeleiteten medizinischen Nutzen, der zur Begründung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzen herangezogen wurde, als nicht sachgerecht an.</p> <p><u>Position Otsuka</u></p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 handelt sich bei der Studie jedoch um die zulassungsbegründende, pivotale Studie für die Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und stellt dementsprechend die bestmögliche verfügbare Evidenz dar.</p> <p>Der medizinische Zusatznutzen der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin zeigt sich in der mit intravenösem Decitabin vergleichbaren Wirksamkeit (Mortalität und Morbidität) und Verträglichkeit.</p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>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) [5].</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Ansprechen</i></p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> betrug dabei 3,32 Monate, die mittlere <i>Zeit bis zum besten Ansprechen</i> war mit 3,77 Monaten etwas länger.</p> <p>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 der kompletten Remission mit teilweise hämatologischer Erholung (CRh) beträgt 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 eine komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Thrombozytenzahl (CRp) [5]. Die in der Studie ASTX727-02 erreichten Ansprechraten sind somit mit denen vergleichbar, die bei der Behandlung mit i.v. Decitabin beobachtet werden.</p> <p><i>Ereignisfreies Überleben</i></p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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) [5].</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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) [5].</p> <p>Verträglichkeit</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Im Vergleich zum bekannten Verträglichkeitsprofil von Dacogen® zeigen sich unter der Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin keine neuen Sicherheitssignale. Dementsprechend ist das Verträglichkeitsprofil der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin als vergleichbar zu dem von i.v. Decitabin zu betrachten und die beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation (TEAE) entsprechen denen, die in der untersuchten Population der AML-Patienten zu erwarten sind.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin und intravenös verabreichtem Decitabin sind ein Beleg für den medizinischen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie ASTX727-02 vor. Aufgrund dessen, dass die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie zu kurz war, liegt kein adäquater Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen von Decitabin / Cedazuridin. Auch wenn die ASTX727-02 formal nicht für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geeignet ist, so ergibt sich dennoch aufgrund der Vorteile der oralen Therapie gegenüber der intravenösen Therapie, bei vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit, ein <i>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</i>	Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Decitabin/Cedazuridin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, nicht belegt ist.
Seite II.5	<p>Die Therapiebelastung der Patienten wird auf eine stationäre Therapie und die im Rahmen der stationären Therapie zur Verfügung stehende intravenöse Darreichungsform zurückgeführt.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG trifft in seiner Nutzenbewertung die folgende Aussage zur Therapiebelastung der AML-Patienten:</p> <p><i>„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.“</i></p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Otsuka</u></p> <p>Otsuka geht nicht davon aus, dass die intravenöse Gabe von Decitabin regelhaft stationär erfolgt.</p> <p>Die Therapiebelastung der Patienten resultiert aus häufig wiederkehrenden Besuchen in ambulanten Behandlungszentren. Die Patienten werden nicht stationär aufgenommen, sondern müssen für die intravenöse oder subkutane Applikation an jedem der 5 – 10 konsekutiven Tage pro Behandlungszyklus (1 Zyklus \cong 28 Tage), je nach gewählter Therapieoption, das Behandlungszentrum aufsuchen. Liegt das Behandlungszentrum weit vom Wohnort entfernt, bedeutet dies jedes Mal eine lange An- und Rückfahrt für die Patienten und damit einen hohen Aufwand bzw. gegebenenfalls eine mentale Hürde.</p> <p>Hinzu kommt die Belastungen durch die intravenöse bzw. subkutane Applikationsform der bisherigen Therapieoptionen, wie z. B. infusionsassoziierte Reaktionen sowie Schmerzen und Reaktionen an der Einstichstelle oder die Notwendigkeit zur Implantation eines Portkatheters (inklusive der damit verbundenen Risiken und Komplikationen).</p> <p>Diese Belastungen im alltäglichen und sozialen Leben führen in vielen Fälle dazu, dass die Patienten, trotz Ansprechens auf die</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie, die Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen [8]. Die Folge daraus ist oftmals ein rascher Progress der Erkrankung, gefolgt von einer nur kurzen Überlebensdauer [8].</p> <p>Vor dem Hintergrund der hohen Therapiebelastung der Patienten und des daraus resultierenden patientenrelevanten Vorteils einer oralen Behandlungsoption hätte sich Otsuka die Befragung von Patientenorganisationen und Fachgesellschaften im Rahmen der Erstellung der Nutzenbewertung gewünscht. Die Sicht von betroffenen Patienten und Behandlern hätte dazu beitragen können, den positiven Effekt der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin auf die Lebensqualität zu verdeutlichen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Decitabin/Cedazuridin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Seite II.7ff.	<p>Die für die Herleitung der Patientenzahlen herangezogenen Daten sind nicht geeignet, um eine bessere Abschätzung der Zielpopulation abzuleiten als die im G-BA-Beschluss zu Venetoclax festgelegten Patientenzahlen.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG sieht die im Nutzendossier von Otsuka hergeleiteten Patientenzahlen (517 bis 748 Patienten) als tendenziell unterschätzt an und führt dies auf verschiedene methodische Gründe zurück. So wurde zum einen in einem aktuellen</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertungsverfahren zu Midostaurin auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse eine höhere AML-Inzidenz ermittelt [14, 15]. Zum anderen könnten in der von Nagel <i>et al.</i> [16] beschriebenen Studie Patienten über 70 Jahre unterrepräsentiert gewesen sein, wodurch die Spanne der Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, unterschätzt ist. Basierend auf diesen Unsicherheiten geht das IQWiG davon aus, dass die Patientenzahl für Decitabin / Cedazuridin näher an der oberen Grenze, der für Venetoclax angegebenen Spanne (ca. 560 bis 840 Patienten [17]) liegt.</p> <p><u>Position Otsuka</u></p> <p>Die aus der GKV-Routinedatenanalyse abgeleitete AML-Inzidenz ist aus Sicht von Otsuka nicht als verlässlicher anzusehen als die auf den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) basierende Inzidenz. Der G-BA führt in den tragenden Gründen zum Beschluss zu Midostaurin an, dass sich nicht nachvollziehen lässt, ob die in die Routinedatenanalyse eingeschlossenen ICD-10-Codes dazu geeignet waren, ausschließlich neu diagnostizierte Patienten zu erfassen [15]. Zudem wurden die Daten und Analysen des ZfKD bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet AML vom G-BA anerkannt [17-24].</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben sind jedoch mit einer potenziellen Unterschätzung behaftet.</p> <p>Die Unterschätzung resultiert insbesondere aufgrund der potenziell höheren Inzidenz der AML und dem potenziell höheren Anteil von</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Nutzenbewertung zu Venetoclax in der AML bewertet der G-BA die vom pU hergeleitete Obergrenze der Patientenzahl (556 bis 945 Patienten) als überschätzt an, da die zitierten Registerdaten eher im Bereich der Untergrenze liegen, und zieht stattdessen die Obergrenze von Glasdegib heran (ca. 780 bis 840 Patienten) [17, 20, 23, 24].</p> <p>Aufgrund der Unsicherheiten in den vom IQWiG zitierten Patientenzahlen aus anderen Nutzenbewertungsverfahren sieht Otsuka die im Nutzendossier hergeleitete Spanne von 517 bis 748 Patienten als adäquate Annäherung an die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet der oralen Fixkombination Decitabin / Cedazuridin an.</p>	<p>Patientinnen und Patienten, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. In der zugrundeliegenden Publikation, aus der die Anteilswerte stammen, sind ältere Patientinnen und Patienten unterrepräsentiert. Da gerade ältere Patientinnen und Patienten für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, ist der Anteilswert eher höher einzuschätzen als in der Publikation angenommen.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Venetoclax zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 02.12.2021).</p>

Literaturverzeichnis

1. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer Journal; 6(7):e441-e.
2. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. (2023): Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
3. 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.
4. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2021 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. 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.
8. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, Bohannon 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.
9. Ossenkoppele G, Löwenberg B (2015): How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. Blood; 125(5):767-74.
10. 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.
11. 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.
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 (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Midostaurin; Verfahrensnummer D-991. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6586/2024-05-02_AM-RL-XII_Midostaurin_D-991.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Midostaurin; Verfahrensnummer D-991. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10458/2024-05-02_AM-RL-XII_Midostaurin_D-991_TrG.pdf.
16. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. (2017): Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Annals of hematology*; 96(12):1993-2003.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3679/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4287/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie, Kombination mit Cytarabin (LDAC)). [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Gemtuzumab Ozogamicin; Verfahrensnummer D-380. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_TrG.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Gilteritinib; Verfahrensnummer D-503. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glasdegib; Verfahrensnummer D-565. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Venetoclax; Verfahrensnummer D-696. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf.

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGgA

Datum	21. Juni 2024
Stellungnahme zu	Decitabin/Cedazuridin // Inaqovi Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1030
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGgA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit/Transfusionsfreiheit (Thrombozyten/Erythrozyten)</p> <p>Patient:innen mit AML leiden oftmals aufgrund einer gestörten Myelopoese unter einer stark ausgeprägten Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die Folgen hiervon zeigen sich bei den betroffenen Patient:innen in charakteristischen Symptomen wie Müdigkeit, Erschöpfung, Leistungsminderung und Blässe als Ausdruck der Anämie, Fieber und erhöhte Infektneigung als Ausdruck der Neutropenie sowie Kapillarblutungen, Nasenbluten oder auch lebensgefährliche Blutungsereignisse als Ausdruck der Thrombozytopenie [1-3]. Diese Symptome können die Lebensqualität, das Wohlbefinden sowie den Gesundheitszustand der Patient:innen beeinträchtigen. Zur Kompensation und Linderung werden häufig Transfusionen von Thrombozyten- bzw. Erythrozytenkonzentraten durchgeführt [1].</p> <p>Diese Therapieoptionen sind jedoch mit potenziellen Komplikationen und erheblichen Belastungen für die Patient:innen verbunden. Hierzu zählen unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none">- Transfusionsbedingte Nebenwirkungen und Folgekomplikationen, wie bspw. Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität [4-6]- Akute klinische Reaktionen wie hämolytische Reaktionen oder das Risiko einer transfusionsbedingten Lungeninsuffizienz [7, 8]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Transfusionsbedingte virale und bakterielle Infektionen - dies ist insbesondere bei AML-Patient:innen relevant, die aufgrund der häufig auftretenden, krankheitsbedingten Neutropenie generell anfälliger für Infektionen sind [9, 10]- Erheblicher zeitlicher Aufwand für die Patient:innen, da die Transfusionen oft nur in speziellen hämatoonkologischen Zentren verabreicht werden können. Die Notwendigkeit wiederholter Bluttransfusionen führt daher zu einer erheblichen Belastung der Patient:innen, sowie zu einer verschlechterten Lebensqualität [11] <p>Zudem fordert auch die Bundesärztekammer (BÄK) in ihren Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden [4].</p> <p>Durch eine verringerte Anzahl an benötigten Transfusionen kann sich für die Patient:innen eine Reduktion von Einschränkungen und Belastungen im täglichen Leben sowie auch eine Reduktion des Risikos von Akut- und Folgekomplikationen ergeben. [12]</p> <p>Somit ist das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit bzw. -freiheit nicht nur ein direkter Ausdruck der Krankheitskontrolle, sondern ein Therapieerfolg, der für die Patient:innen direkt spürbar und somit patientenrelevant ist.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Reduktion jeglicher Transfusionslast bzw. das Erreichen einer Transfusionsfreiheit/Transfusionsunabhängigkeit sollten somit als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Decitabin/Cedazuridin § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

- [1] Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. (2023): Akute Myeloische Leukämie (AML) - Leitlinie. [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
- [2] 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.
- [3] 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: 17.06.2024]. URL: <https://leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>
- [4] Bundesärztekammer (BÄK) 2020: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf [Zugriff: 17.06.2024].
- [5] Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*; 113(15):3406-17.
- [6] Brittenham, G. M. 2011. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*, 364, 146-56.
- [7] Shah, Farrukh T et al. "Challenges of blood transfusions in β -thalassemia." *Blood reviews* vol. 37 (2019): 100588. doi:10.1016/j.blre.2019.100588
- [8] Celgene GmbH (2020). Modul 3 A - Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3854/2020-07-27_Modul3A_Luspatercept.pdf [Zugriff am: 17.06.2024]
- [9] Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J (2017): Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci*; 56(3):336-40.
- [10] Vamvakas EC, Blajchman MA (2007): Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*; 21(6):327-48.
- [11] 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.
- [12] 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.

5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Decitabin/Cedazuridin (Inaqovi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Decitabin/Cedazuridin (Inaqovi) von Otsuka Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Decitabin/Cedazuridin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen. Eine vom pU eingereichte offene randomisierte kontrollierte Studie wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DGHO und Charité Berlin

Datum	24. Juni 2024
Stellungnahme zu	Decitabin / Cedazuridin
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Charité Universitätsmedizin Berlin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Decitabin / Cedazuridin ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Decitabin Cedazuridin ist zugelassen für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Decitabin / Cedazuridin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib / low dose Cytarabin oder Venetoclax / Azacitidin oder Venetoclax / Decitabin</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht in diesem Verfahren dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Korrekte Vergleichstherapie in einer Studie mit klinischen Endpunkten ist die Decitabin – Monotherapie. Basis der frühen Nutzenbewertung von Decitabin / Cedazuridin bei der AML ist ASTX727-02. Primäres Studienziel war der Nachweis der Bioäquivalenz. In dieser offenen, randomisierten Studie 						Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib / low dose Cytarabin oder Venetoclax / Azacitidin oder Venetoclax / Decitabin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG																	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
-	Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib / low dose Cytarabin oder Venetoclax / Azacitidin oder Venetoclax / Decitabin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhielten die Pat. im ersten Kurs Decitabin iv oder Decitabin / Cedazuridin po mit obligattem Crossover in den jeweils anderen Arm im zweiten Kurs. Ab dem dritten Kurs war die Studie einarmig mit Gabe von Decitabin / Cedazuridin po.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei den klinischen Endpunkten wurde eine Rate kompletter Remissionen von 27,5% und eine mediane Überlebenszeit von 8,9 Monaten erreicht. Die Ergebnisse liegen im Bereich früherer Daten mit intravenöser Gabe von hypomethylierenden Substanzen (HMA). • Zusätzlich zu den substanzklassen-spezifischen, hämatologischen Nebenwirkungen traten vermehrt gastrointestinale Symptome auf. <p>Decitabin / Cedazuridin ist eine Option zur oralen Therapie in dieser Indikation. Der Nachweis der klinischen Äquieffektivität steht aus.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter der Pat. und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [3, 4]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelbaren Pat. kurativ, unabhängig vom Alter.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG ≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Genetik sind für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet (unfit, fragil oder frail). Für sie besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus für Pat., die für nicht eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist in Abbildung 1 dargestellt [3].</p> <p>Abbildung 1: Therapie der akuten myeloischen Leukämie – unfitte Pat. [3]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.</p> <pre> graph TD unfit[unfit] --> IDH1mut[IDH1mut] unfit --> P1[Erste Priorität] IDH1mut --> A1[Azacitidin¹ + Venetoclax] IDH1mut --> A2[Azacitidin + Ivosidenib] IDH1mut --> A3[Azacitidin¹ + Venetoclax] A1 --- O1[oder] A2 --- O1 O1 --- A3 P1 --> HMA[HMA²] P1 --> LDAC1[LDAC³ + Glasdegib] P1 --> LDAC2[LDAC³ + Venetoclax] HMA --- O2[oder] LDAC1 --- O2 O2 --- LDAC2 P2[Dritte Priorität] --> LDAC3[LDAC³] </pre> <p>Legende: nicht kurative intendierte Therapie; ¹ bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden ² HMA - hypomethylierende Substanzen ³ LDAC - niedrig dosiertes Ara-C;</p> <p>Erste Priorität aufgrund der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit hat derzeit die Kombination Azacitidin / Venetoclax. Bei Pat. mit IDH1mut kann Ivosidenib alternativ zu Venetoclax eingesetzt werden. Bei schlechter Verträglichkeit stehen hypomethylierende Substanzen (HMA) als Monotherapie, niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) und die Kombination LDAC mit Glasdegib oder Venetoclax zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Decitabin / Cedazuridin ist eine orale Fixkombination. Die Therapie wird über 5 Tage appliziert und nach jeweils 28 Tagen wiederholt. Das Präparat enthält das Cytidin-Desoxynukleosid-Analogon Decitabin und den Cytidin-Desaminase-Inhibitor Cedazuridin. Cedazuridin verhindert die rasche Metabolisierung von Decitabin im Gastrointestinaltrakt und in der Leber. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit von Decitabin gesteigert.</p> <p>Studiendaten zu Decitabin / Cedazuridin bei der AML sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Decitabin / Cedazuridin bei der Akuten Myeloischen Leukämie</p> <table border="1" data-bbox="165 691 1377 970"> <thead> <tr> <th>Risikogruppe</th> <th>Pat.</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR²</th> <th>RD³</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASTX727-02</td> <td>AML, Erstdiagnose, nicht für intensive Therapie geeignet</td> <td>Crossover Design: 1. Kurs: Decitabin i.v., 2. Kurs: Decitabin / Cedazuridin oder vice versa</td> <td>87</td> <td>27,5⁵</td> <td>9,0</td> <td>8,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² CR/CRi – Rate kompletter Remissionen plus der Rate kompletter Remissionen ohne vollständige hämatologische Regeneration; ³ RD – Remissionsdauer; in Monaten; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Decitabin / Cedazuridin wurde von der FDA im Juli 2020 für die Therapie des Myelodysplastischen Syndroms, von der EMA im November 2023 für die Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie zugelassen.</p>	Risikogruppe	Pat.	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RD ³	ÜLZ ⁵	ASTX727-02	AML, Erstdiagnose, nicht für intensive Therapie geeignet	Crossover Design: 1. Kurs: Decitabin i.v., 2. Kurs: Decitabin / Cedazuridin oder vice versa	87	27,5 ⁵	9,0	8,9	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
Risikogruppe	Pat.	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RD ³	ÜLZ ⁵									
ASTX727-02	AML, Erstdiagnose, nicht für intensive Therapie geeignet	Crossover Design: 1. Kurs: Decitabin i.v., 2. Kurs: Decitabin / Cedazuridin oder vice versa	87	27,5 ⁵	9,0	8,9									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Decitabin / Cedazuridin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>In der Versorgung wird derzeit aufgrund der hohen Wirksamkeit vor allem Azacitidin / Venetoclax bei Pat. eingesetzt, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind bzw. der Einsatz von Ivosidenib/Azacitidin bei IDH1-mutierten Pat. Weniger wirksame, aber auch etwas weniger hämatotoxische Alternativen sind der Einsatz der hypomethylierenden Substanzen Azacitidin oder Decitabin als Monosubstanz, oder von niedrig dosiertem Cytarabin. Diese Optionen sind in der vom G-BA festgelegten ZVT enthalten.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Behandlung mit Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ASTX727-02, eine internationale Phase-III-Studie. Die Studie war als Bioäquivalenz-Studie mit einem Crossover-Design angelegt. Pat. erhielten oral Decitabin / Cedazuridin entweder im ersten oder im zweiten Therapiekurs, alternativ Decitabin intravenös. Ab dem 3. Kurs erhielten alle Pat. Decitabin / Cedazuridin. Deutsche Zentren waren an ASTX727-02 beteiligt. Die Studie lief zwischen 2/2018 bis 3/2023.</p> <p>ASTX727-02 nahm auch Pat. mit MDS und CMML auf [5]</p>	<p>ASTX727-02 ist eine abgeschlossene Phase III-Studie, die in eine offene, aktiv kontrollierte Phase und eine einarmige Phase unterteilt ist. Die Studie hatte die Untersuchung der Bioäquivalenz zum Ziel, unter Verwendung eines Cross-over-Designs. Der primäre Endpunkt der Studie war die 5-Tages-Gesamtexposition gegenüber Decitabin, gemessen mittels Area under the Curve.</p> <p>Die Studie untersuchte Patientinnen und Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, chronischer myelomonozytärer Leukämie und AML. Insgesamt wurden 89 Patientinnen und Patienten mit AML in</p>

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die aktiv kontrollierte Phase eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. In dieser Studienphase wurde oral appliziertes Decitabin/Cedazuridin mit intravenös (i. v.) appliziertem Decitabin über einen Zyklus von 28 Tagen verglichen, anschließend erfolgte ein Cross-over auf die jeweils andere Therapie.</p> <p>In der anschließenden einarmigen Extensionsphase der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten Decitabin/Cedazuridin bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p>Die Studie ASTX727-02 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Decitabin/Cedazuridin nicht geeignet. Gemäß der Fachinformation von Decitabin/Cedazuridin muss eine Behandlung über mindestens 4 Zyklen erfolgen. Dies wird auch in der Fachinformation von Decitabin empfohlen. Folglich ist die Behandlungsdauer sowohl für Decitabin/Cedazuridin als auch für die Vergleichstherapie Decitabin in der kontrollierten Phase der Studie, die einen Vergleich von Decitabin/Cedazuridin mit der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichstherapie erlauben würde, mit jeweils 1 Behandlungszyklus zu kurz und entspricht nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von ASTX727-02. Der Median lag bei 8,9 Monaten. Das liegt im Bereich der Wirksamkeit von hypomethylierenden Substanzen.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen war einer der sekundären Endpunkte von ASTX727-02. Sie lag bei 27,5%. Hier sind die kompletten Remissionen (CR) und die kompletten Remissionen ohne vollständige Regeneration der Hämatopoese addiert.</p>	
	<p>4. 3. 2. 1. Remissiondauer</p> <p>Die mediane Dauer der kompletten Remissionen lag bei 9 Monaten.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag bei 90,8%. Am häufigsten traten Thrombozytopenie (49,4%), Anämie (37,9%), Neutropenie (29,9%), febrile Neutropenie (27,6%), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen (11,5%) und Infektionen (51,7%) auf. Je ein Pat. hatte eine gastrointestinale Perforation bzw. eine intestinale Ischämie. Die Rate an Therapieabbrüchen betrug 18,4%.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung von Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Experten- und ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Decitabin / Cedazuridin ist per se eine Fixkombination. Sie wird entsprechend der Zulassung nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Diskussion</p> <p>Bei Pat. mit neudiagnostizierter AML, die nicht für eine Induktionstherapie geeignet sind, besteht weiterhin ein ungedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft vor allem Pat. im biologischen Alter >75 Jahre und/oder Pat. mit relevanten Komorbiditäten. Da der Median des Erkrankungsalters der AML bei etwa 72 Jahren liegt, ist diese Patientenpopulation auch zahlenmäßig relevant.</p> <p>Hier hat sich in den letzten Jahren deutlicher Fortschritt gezeigt. Hier hat sich in den letzten Jahren deutlicher Fortschritt gezeigt. Nach der Zulassung der hypomethylierenden Substanzen (HMA) galt ihr Einsatz zunächst als neuer therapeutischer Standard, weil sie Cytarabin-basierten niedrigdosierten Therapien in o.g. Zulassungsstudien überlegen waren. Die Wirksamkeit von HMA wird durch Kombination mit Venetoclax im Sinne einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit deutlich verbessert, weshalb die Kombination als neuer und aktuell geltender therapeutischer Standard bei allen Pat. gelten kann, die keine Kontraindikationen für den Einsatz von Venetoclax aufweisen. Der Therapie mit HMA und Venetoclax ist der Kombination aus dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib mit Azacitidin bei IDH1-mutierten Pat. ebenbürtig.</p> <p>Eine Beschränkung der HMA ist die Notwendigkeit der intravenösen Applikation. Decitabin kann auch oral appliziert werden. Es wird aber rasch gastrointestinal und hepatisch metabolisiert. Die Kombination mit Cedazuridin blockiert die Metabolisierung und steigert die Bioverfügbarkeit von Decitabin bei oraler Applikation. Im Kontext dieser Nutzenbewertung ist insbesondere zu diskutieren:</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Äquivalenz - Äquieffektivität</u></p> <p>Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war Bioäquivalenz. Das Studienziel wurde erreicht. Das Ziel des Nachweises einer klinischen Äquieffektivität kann aufgrund des obligaten Crossover-Designs nicht erreicht werden.</p> <p>Die klinischen Endpunkte mit einer Rate kompletter Remissionen von 27,5% und eine medianer Überlebenszeit von 8,9 Monaten liegen im Bereich früherer Daten mit intravenöser Gabe von hypomethylierenden Substanzen (HMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zulassungsstudie von Decitabin: CR/CRp-Rate 17,8%, medianes Überleben 7,7 Monate [6 Kantarjian et al, JCO 2012]. - Zulassungsstudie von Azacitidin: CR/CRi-Rate 27,8%, medianes Überleben 10,4 Monate [7 Dombret et al., Blood 2015]. - Phase-III-Studie für Guadecitabin (1:1:1 Randomisierung): CR+CRp+CRi-Rate 25,1% und 22,2% und medianes Überleben 8,2 Monate und 8,7 Monate für Decitabin bzw. Azacitidin [8 Zeidan et al., Blood 2022]. <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für dieses Kollektiv älterer, komorbider Pat. ist eine orale Einnahme weniger belastend. Es entfallen zeitlich und für viele auch organisatorisch aufwändige Termine zur intravenösen</p>	

Stellungnehmer: DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie. Die diesbezüglichen Daten zur Dokumentation eines positiven Einflusses auf die Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die verfügbaren Daten suggerieren eine höhere Rate gastrointestinaler Komplikationen.</p> <p>Decitabin / Cedazuridin eröffnet die Option einer oralen Therapie bei Pat. mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind und die Kontraindikationen für eine Therapie mit einer Venetoclax-HMA oder Ivosidenib-Azacitidin aufweisen. Die Machbarkeit und Wirksamkeit einer möglichen Kombination von Decitabin / Cedazuridin mit anderen Substanzen wie beispielsweise Venetoclax ist Gegenstand aktuell laufender klinischer Prüfungen.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Decitabin/Cedazuridin nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. [DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
3. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, August 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
4. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140:1345-1377, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
5. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA et al.: Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. *Lancet Haematol* 11:e15-26, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00338-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00338-1)
6. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
7. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-299, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664)
8. Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M et al.: Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood* 140:285-289, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015832](https://doi.org/10.1182/blood.2022015832)



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Decitabin/Cedazuridin (D-1030)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 14:38 Uhr bis 15:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hundertmark

Frau Krug

Herr Dr. Wernitz

Herr Dr. Czerwensky

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röllig

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bullinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGgA:**

Frau Bazarganipour

Frau Perlinger

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:38 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind mittlerweile acht Minuten nach der Zeit, die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir sind jetzt bei Decitabin/Cedazuridin, neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazu vorliegende Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Mai dieses Jahres, zu der Stellungnahmen eingereicht haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Otsuka Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Bristol-Myers Squibb und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Otsuka Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Hundertmark, Frau Krug, Herr Dr. Wernitz und Herr Dr. Czerwensky, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Röllig, für die Charité Berlin Herr Professor Dr. Bullinger, für Bristol-Myers Squibb Frau Bazarganipour und Frau Perlinger sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Krug (Otsuka): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Krug (Otsuka): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung der oralen Fixkombination Decitabin/Cedazuridin diskutieren zu können. Zunächst möchte ich Ihnen gerne kurz unser Team vorstellen: Für die Medizin sind heute Herr Dr. Martin Wernitz und Herr Dr. Fabian Czerwenski dabei. Frau Dr. Antje Hundertmark von der Firma Ecker + Ecker ist zuständig für das Dossier. Mein Name ist Ilona Krug. Ich leite die Abteilung Market Access bei Otsuka.

Ich möchte in meiner Einführung als erstes die hohe Therapiebelastung und dadurch stark eingeschränkte Lebensqualität der AML-Patienten durch die bisherigen Behandlungsoptionen deutlich machen. Als Zweites möchte ich den Stellenwert der oralen Fixkombination Decitabin/Cedazuridin bei der Reduzierung dieser Therapiebelastung darlegen. Bei AML-Patienten, für die eine Standardinduktionstherapie nicht infrage kommt, steht die Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität an oberster Stelle. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen weisen in Bezug auf die Überlebensdauer zwar Unterschiede auf, dennoch gehen sie alle mit den gleichen hohen Therapiebelastungen einher, die sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Die Patienten benötigen alle 28 Tage an bis zu zehn konsekutiven Tagen entweder eine intravenöse Infusion oder subkutane Injektion, für die sie an jedem der Behandlungstage die Arztpraxis bzw. das Behandlungszentrum aufsuchen müssen. Dies bedeutet insbesondere für Patienten im ländlichen Raum häufig eine lange An- und Abreise. Nicht zuletzt entstehen hierdurch Kosten für die Solidargemeinschaft, da die Patienten aufgrund ihres hohen Alters und ihrer Morbidität die Wege zur Behandlung nicht allein bewältigen können und daher auf die von der GKV erstatteten Krankentransporte oder Taxifahrten angewiesen sind.

Die häufigen, regelmäßig wiederkehrenden Arztbesuche, zu denen weitere Kontrolltermine hinzukommen, stellen eine massive Beeinträchtigung des Alltags und des sozialen Lebens der Patienten dar. Hinzu kommt außerdem, dass die intravenöse oder subkutane Applikation

selbst mit Schmerzen und Nebenwirkungen einhergeht, die die Patienten zusätzlich belasten. Zusammengenommen führt dies zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität der Patienten, was nicht selten dazu führt, dass sie die Behandlung vorzeitig abbrechen. Auf den Therapieabbruch folgt meist sehr schnell ein Progress der Erkrankung, in dessen Folge die Patienten versterben.

Studien zur Patientenpräferenz haben gezeigt, dass Patienten bei vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit eine orale Therapie gegenüber einer intravenösen oder subkutanen Therapie vorziehen. Die Patienten versprechen sich von einer oralen Therapie unter anderem einen autonomen Umgang mit ihrer Erkrankung und eine geringere Beeinträchtigung ihres Alltags. Insbesondere die Möglichkeit, die Therapie bequem zu Hause durchführen zu können, wird von den Patienten als deutlicher Vorteil einer oralen Darreichungsform angesehen. Es besteht also ein hoher therapeutischer Bedarf für orale Therapieoptionen, die in Wirksamkeit und Verträglichkeit mit den verfügbaren parenteralen Therapieoptionen vergleichbar sind und aufgrund einer geringeren Therapiebelastung eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ermöglichen.

Mit Decitabin/Cedazuridin steht nun zum ersten Mal eine orale Monotherapie für AML-Patienten zur Verfügung, die in Wirksamkeit und Verträglichkeit mit intravenös verabreichtem Decitabin vergleichbar ist. Die Studie ASTX727-02 belegt die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen und zeigt zudem eine Wirksamkeit im Gesamtüberleben, aber auch in den Morbiditätspunkten, die mit der für Decitabin-i.v. bekannten Wirksamkeit vergleichbar ist. Zudem zeigen sich in der Studie keine neuen Sicherheitssignale, sodass von einer vergleichbaren Verträglichkeit der beiden Darreichungsformen ausgegangen werden kann. Decitabin/Cedazuridin reduziert die Anzahl der notwendigen Arztbesuche, die direkt mit dem Arzneimittel zusammenhängen, auf einem pro 28-Tage-Zyklus.

Die Einnahme der Therapie findet im häuslichen Umfeld statt und benötigt keinerlei Vorbereitung durch die Patienten oder ihre Angehörigen. Der Alltag und das soziale Leben der Patienten werden somit durch das Therapieregime in deutlich geringerem Maße beeinträchtigt. Dies hat das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und erlaubt ihnen, die ihnen verbleibende Lebenszeit selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten einschneidenden Einschränkungen zu verbringen. Die orale Fixkombination Decitabin/Cedazuridin stellt somit aufgrund der vorteilhaften Darreichungsform eine bedeutsame neue Therapie in der Behandlungsstrategie von AML-Patienten dar, für die eine Standardinduktionstherapie nicht geeignet ist. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krug, für diese Einführung. Eine Frage an die Kliniker: Sie haben es in Ihrer Stellungnahme gesagt, in der vorliegenden Zulassungsstudie ist im Wesentlichen die Bioäquivalenz der oral verabreichten Fixkombi im Vergleich zum intravenös zu verabreichenden Decitabin untersucht worden. Aufgrund dessen, dass die Behandlungsdauer für beide Therapien in den Studien zu kurz war, die auch nicht der Behandlungsdauer der jeweiligen Fachinformationen entsprochen hat, gelangt das IQWiG bekanntermaßen in Übereinstimmung mit den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu dem Ergebnis, dass die Studie für den Vergleich mit der zVT nicht geeignet ist. Aber – das hat Frau Krug gerade sehr intensiv dargestellt – der pU leitet dennoch einen medizinischen Nutzen auf der Basis der oralen Darreichungsform ab, die aus seiner Sicht eine geringere Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten bedeutet und daher für sich allein genommen schon einen Zusatznutzen begründe. Uns würde interessieren, wie Sie den Nutzen der Fixkombi einschätzen, vor allem in Bezug auf die orale Darreichungsform, weil das der entscheidende Punkt ist. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen: Wir haben eine Geschichte mit den Medikamenten und auch mit Ihnen. Wir haben hier in den letzten Jahren mehrere der

hypomethylierenden Substanzen diskutiert, das Letzte war Ivosidenib Ende letzten Jahres. Das ist uns deshalb besonders im Gedächtnis, weil es eine der wenigen onkologischen Substanzen ist, der Sie einen erheblichen Zusatznutzen zuerkannt haben. Hintergrund war, dass die Zulassungsstudie zu Ivosidenib eine randomisierte Studie war, ich glaube, knapp 150 Patienten und mit einem erheblichen Vorteil im ereignisfreien und im Gesamtüberleben. Dadurch sind wir jetzt verwöhnt, was die Ansprüche angeht.

Ich glaube, alles, was eben gesagt wurde, ist korrekt. Wir haben hier eine schwierige Gruppe von Patienten, die wir entweder mit dem Alter über 75 Jahre oder mit erheblichen Komorbiditäten ansetzen. Insofern sind alle Argumente für eine orale Therapie vorhanden. Schwierig ist für uns in diesem Kontext, dass wir Decitabin nicht mehr als Monotherapie, sondern regelhaft in Kombinationen einsetzen, entweder, wie vorhin gesagt, mit einem anderen Medikament, zum Beispiel mit Venetoclax als Kombination hypomethylierender Substanzen, aber nicht mehr als Monotherapie. Der kritischere Punkt für uns ist, dass die Bioäquivalenz eine sehr gute Rationale ist, um alles, was eben gesagt worden ist, zu begründen. Aber wir würden uns wirklich erst dann stark fühlen, wenn es klinische Endpunkte gegeben hätte.

Hier ist eine Crossover-Studie gemacht worden. Das heißt, man hat wohl die Anzahl von Patienten gehabt, aber ein Crossover gemacht, hat in beiden Armen auch oral therapiert. Das ist gut, um die Bioäquivalenz zu zeigen. Trotzdem ist das nicht so stark. Jetzt kann man argumentieren, es ist doch egal, wenn es oral gegeben wird, ist es gleich stark. Ja, es gibt einen Schwachpunkt der oralen Therapie, und das ist die Compliance. Bei i.v.-Gabe ist man völlig sicher, dass es genommen wird, und bei einer oralen Therapie besteht das Risiko, dass es nicht genommen wird. Insofern haben klinische Endpunkte, glaube ich, weiterhin eine hohe Bedeutung, auch bei dieser oralen Therapie.

Noch einmal zurück: Das Konzept ist, glaube ich, hochintelligent. Es geht darum, dass Decitabin im Gastrointestinaltrakt und in der Leber sehr schnell metabolisiert werden. Wenn man diese schnelle Metabolisierung mit einem Inhibitor wie hier stoppen kann, dann ist das ein spannendes und hochattraktives Konzept. Deshalb unterstützen wir, glaube ich, von der Sympathie her dieses Konzept sehr. Aber es fehlen die klinischen Punkte, um zu sagen, es gibt außer der Bioäquivalenz auch eine klinische Äquivalenz. – Jetzt dürfen mir, wie üblich, die beiden Kliniker, die die Patienten direkt vor Ort intensiv betreuen, selbstverständlich widersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Dann fordern wir den Widerspruch einmal heraus. – Ich sehe niemanden. Dann muss ich jemanden zwingen.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Kein Widerspruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Röllig?

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich habe dem auch nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann schaue ich in die Runde. Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, bitte. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Damit überhaupt eine Frage gestellt wird, stelle ich eine an den pU. Wie kam es dazu, dass Sie sich in diesem Kontext für eine Bioäquivalenzstudie entschieden haben? Dass Sie die Bioäquivalenz zeigen wollen, ist klar. Decitabin ist gut wirksam, ist auch Teil der zVT. Wenn man eine orale Berechnungsform mit einer Kombination gibt, die sozusagen pharmadynamisch die Metabolisierung verlangsamt, muss man schauen, ob das ähnlich wirkt. Das ist klar. Aber warum haben Sie diesen Crossover und ab drittem Zyklus die Einarmigkeit in der Studie von vornherein geplant? Für die Bioäquivalenz wäre das nicht notwendig gewesen, denke ich. Man kann sich das vorstellen, wenn man von etwas weiß, dass es im Overall Survival viel besser als in früheren Studien ist, dass es nicht anders geht, dass man sehr früh einen Crossover ermöglicht. Aber hier haben wir eigentlich eine Bioäquivalenz gezeigt. Wir gehen

also davon aus, dass die Wirksamkeitsendpunkte ähnlich sind. Ich meine, darauf heben Sie auch ab. Warum haben Sie das gemacht?

Wir kennen das aus dem Generika-Bereich, aber warum hier bei der Neuzulassung eine Bioäquivalenzstufe, die gerade die Dinge, die Sie eben ausgeführt haben, nämlich die höhere Lebensqualität – „potenziell für hohe Lebensqualität“ haben Sie ehrlicherweise gesagt –, dann haben Sie auch von Nebenwirkungen gesprochen. Auch die sind nach nur einem Zyklus durch subkutane oder intravenöse Injektionen nicht beurteilbar. Warum haben Sie sich für diese Art der Studie entschieden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Dr. Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka): Das Studienprogramm wurde lange geplant, und es sind weitere Studien geplant, auch Indikationserweiterungen. Das ist jetzt die Marktneueinführung. Die Studien wurden in Absprache mit den Zulassungsbehörden exakt so designt, wie sie designt wurden, sowohl in Absprache mit der FDA als auch mit der EMA. Bei beiden hat es letztlich zur Zulassung geführt, und man sieht anhand der Wirksamkeitsdaten und der Verträglichkeitsdaten, dass es eine vergleichbare Wirksamkeit und gute Verträglichkeit gibt wie beim Decitabin, und zusätzlich die orale Gabe, die für den Patienten einen erheblichen Vorteil darstellt. Deshalb sehen wir auch den Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Frau Müller, das hat jetzt nicht unmittelbar weitergeführt.

Frau Dr. Müller: Nicht wirklich, aber gut. Die Zulassungsbehörden haben dem nicht widersprochen. Die Frage ist, haben Sie das aktiv gefordert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Liberman, bitte.

Frau Liberman: Guten Tag! Meine Frage richtet sich ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde bereits festgestellt, dass hier für die Fragestellung keine vergleichende Evidenz vorliegt. Sie haben gerade erwähnt, dass Studien noch in Planung sind. Gibt es für die vorliegende Fragestellung noch eine Studie, die in Planung ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka): Es sind Indikationserweiterungen geplant, und wie die Kliniker gesagt haben, wird die Substanz hauptsächlich in Kombinationstherapie eingesetzt. Das ist untersucht worden. Auch dazu wird es eine Indikationserweiterung geben. Zur AML wird es nach meinem Kenntnisstand noch eine Nachbeobachtung geben, aber ansonsten jetzt keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keine Studien mehr. Danke. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Mich würde interessieren, ob in dieser Studie dann auch Daten zur Lebensqualität erhoben werden; denn jetzt wird hauptsächlich argumentiert, dass die Lebensqualität besser sei. Es fehlen nur leider die Daten dazu. Deshalb wäre es wichtig, dass man das vielleicht auch in Form von Daten belegen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Herr Wernitz noch einmal.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka): Die Lebensqualität ist ein wichtiger Punkt. Es ist aber insgesamt ein Punkt, der schwierig zu zeigen ist. Was wir haben, ist eine Studie zur Patientenpräferenz, die ganz klar zeigt, dass Patienten, die in dieser Situation sind, die orale Therapie präferieren. Wir sind letztlich in einem palliativen Setting, wo es darum geht, den Patienten so viel Lebenszeit wie möglich und diese so angenehm wie möglich zu gestalten. Es weiß jeder, dass das im häuslichen Umfang sicherlich am besten ist, als wenn man ständig in Institutionen des Gesundheitswesens muss, um die Infusionen zu bekommen. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass die Präferenzstudie gezeigt hat, dass die Patienten, genau dieses Patientenkollektiv, die orale Therapie über die intravenöse stellen, weshalb sie in dieser,

sagen wir einmal, ausweglosen Situation doch ein halbwegs geregeltes Leben in ihrem häuslichen Umfeld führen können, weshalb wir den Zusatznutzen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Frau Holtkamp, das nehmen wir so zur Kenntnis.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Witt vom GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage an die Kliniker bzw. die Fachgesellschaft. Die Fachgesellschaft ist in ihrer Stellungnahme schon auf die Safety-Nebenwirkungen eingegangen. Vielleicht können Sie etwas zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sagen, soweit man das anhand dieser Studie tun kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Wer möchte etwas dazu sagen? – Herr Bullinger, Sie haben sich als erster bewegt.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Die Verträglichkeit ist eigentlich sehr gut. Das Medikament macht bisschen mehr gastrointestinale Nebenwirkungen, die aber gut handelbar sind, vor allem wenn man die Patienten darüber aufklärt. Die sind meistens nur am Anfang da, wenn man dann ein wenig antiemetisch mit reingeht. Wie gesagt, das ist zumindest die Erfahrung, die wir haben. Es ist sehr gut verträglich und hat abgesehen von den milden GI-Toxizitäten keine zusätzlichen Nebenwirkungen. Ich weiß nicht, ob die anderen noch was ergänzen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich zwinge sie jetzt. Herr Röllig, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen, die Herr Bullinger erwähnt hat, hat das Medikament in erster Linie hämatologische Nebenwirkungen im Sinne von Blutbildverschlechterung. Die sind aber nach allem, was wir wissen, äquivalent oder in ihrem Ausmaß ähnlich denen, wie wir es auch bei dem parenteralen Decitabin beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich kann es nur ergänzen. In der Studie gab es zwei gastrointestinale Nebenwirkungen im höheren Schweregrad: eine Perforation, eine Obstruktion. Das sind sicher Dinge, die man beachten muss. Aber die Rückmeldung, die aus der Versorgung kam, war, dass die Nebenwirkungen vor allem im ersten Kurs relevant sind. Dann scheint es eine Alternation zu geben, oder vielleicht lernen alle, damit umzugehen. Insofern haben wir hier keine besonderen Hinweise auf eine schwerere Toxizität gesehen. Ich weiß nicht, ob in nachbeobachtenden Studien mehr GI-Toxizität aufgefallen war. In den Erstbeobachtungen war das, glaube ich, ziemlich hochgesetzt worden. Dann sind diese beiden schweren Nebenwirkungen, glaube ich, nicht mehr aufgetreten. Das sind unsere Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Noch ergänzend: Herr Wörmann, Sie hatten kurz ausgeführt. Wo sehen die Kliniker genau den Stellenwert für dieses Präparat? Bei welchen Patienten würde man das machen und nicht das Intravenöse und auch nicht die Kombination?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Soll ich direkt antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Wörmann. Herr Röllig hat sich auch gemeldet. Fangen Sie an, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt war, wie wir es in den Leitlinien haben, dass die Decitabin-Monotherapie nicht grundsätzlich die Therapie der Wahl ist, sondern wir würden Kombinationen machen. Das heißt, das Spannende wäre jetzt, ob diese Kombination mit gezielteren Substanzen, die wir vorhin genannt haben, nicht zu einer höheren Toxizität führt. Sonst ist das hochattraktiv, weil wir damit jetzt für diese Patienten auch mit anderen Kombinationen eine komplett orale Therapie hätten. Wenn wir das mit den anderen Substanzen kombinieren, wenn wir auf Ansprechraten von über 50 Prozent kommen, dann ist das hochattraktiv für dieses Kollektiv. Alle Argumente, die am Anfang genannt wurden, passen dazu. Trotzdem gab es die Zurückhaltung, weil das in dieser Art noch nicht vorliegt. Wenn wir Patienten haben, wo wir keine Kombination machen wollen oder nicht mehr, weil zum Beispiel im ersten Kurs eine hohe Toxizität auftrat, dann kann man bei einer Monotherapie von einer reinen Decitabin-i.v.-Therapie auf eine orale Therapie umswitchen. Das wäre meine Vorgabe. Christoph Röllig ist verantwortlich für die *Onkopedia*-Leitlinie. Jetzt muss er sagen, was in der nächsten steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röllig.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Wie in der Leitlinie. Wir würden tatsächlich die Wertigkeit des oralen Decitabins bzw. der Kombination mit Cedazuridin und der Parenteralen als gleichwertig oder als ähnlich ansehen; mit den Einschränkungen, die Bernhard Wörmann gemacht hat, dass wir keine Efficacy-Studie haben. Trotzdem gehen wir davon aus, dass die Wirksamkeit bei ähnlicher Bioäquivalenz ähnlich sein wird. Wir würden sagen, dass für Patienten, die für die Kombination aus Venetoclax und einer hypomethylierenden Substanz nicht infrage kommen, oder Patientinnen und Patienten, die eine parenterale Therapie ablehnen und deshalb keine Venetoclax-Kombinationsmöglichkeit haben, zum Beispiel weil sie eine lange Anreise haben oder aus anderen Gründen, als zweite Wahl eine hypomethylierende Substanz infrage käme. Da wäre die orale Gabe des Decitabins eine Option.

Vielleicht kann man am Rande noch ergänzen, dass es einige Kliniker gibt, die sagen, dass sie aufgrund der reduzierten Wirksamkeit der Venetoclax-Kombination bei TP53-mutierten AML-Patienten allein nur eine hypomethylierende Substanz geben würden und das in dem Falle auch ein Indikationsgebiet wäre. Ich gehöre nicht zu diesen Klinikern, sondern würde alle Patienten, die es vertragen und a priori auch bekommen können, eine Venetoclax-basierte Therapie geben. Aber wie gesagt, diese Ausnahmefälle, die beschrieben worden sind, wären Indikationen für eine Gabe des oralen Decitabin/Cedazuridin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röllig. – Herr Bullinger, Ergänzung oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité): Ich habe nichts hinzuzufügen. Das ist vollumfassend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen bitte. – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Krug, noch einmal das Wort, damit Sie die Möglichkeit haben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 30 Minuten zusammenzufassen.

Frau Krug (Otsuka): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich danke Ihnen allen für den Austausch. Die Diskussion hat gezeigt, wie hoch die Therapiebelastung der AML-Patienten ist, die mit parenteralen Therapieoptionen behandelt werden, und welchen negativen Einfluss dies auf die Lebensqualität der Patienten haben kann. Wir konnten die Vorteile der oralen Darreichung von Decitabin/Cedazuridin aufzeigen und dass diese das Potenzial hat, die Therapiebelastung der Patienten zu senken und zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität beizutragen. Decitabin/Cedazuridin stellt daher eine wertvolle neue Therapieoption für AML-Patienten dar, für die eine Standardinduktionschemotherapie nicht infrage kommt. Unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und dem bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf ergibt sich

aus unserer Sicht für Decitabin/Cedazuridin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krug, an Sie und Ihr Team. Danke auch an Herrn Bullinger, Herrn Röllig und Herrn Wörmann dafür, dass Sie uns als Kliniker zur Verfügung standen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und unterbreche die Sitzung bis 15:30 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:06 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-281 Decitabin/Cedazuridin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Decitabin/Cedazuridin

[zur Behandlung von erw. Pat. mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 08. November 2022) Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind</p> <ul style="list-style-type: none">- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) oder bei CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Decitabin/Cedazuridin N.N. Inaqovi	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Inaqovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist
Azacitidin L01BC07 Vidaza	Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: [...] <ul style="list-style-type: none"> - akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO) - AML mit > 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.
Cytarabin L01BC01 Cytarabin Accord	Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern.
Daunorubicin L01DB02 Daunoblastin	<u>Erwachsene</u> Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.
Decitabin L01BC08 Dacogen	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	[...] Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie [...]
Etoposid L01CB01 Etopophos	<u>Entscheidung der Europäischen Kommission zur Harmonisierung der Fachinformation von Etopophos:</u> Etopophos ist angezeigt in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen und Kindern. (Stand Juni 2017; EMEA/H/A-30/1417; Entscheidung (2017)4521 of 26/06/2017)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glasdegib L01XJ03 Daurismo	Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.
Histamindihydro-chlorid L03AX14 Ceplene	Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.
Idarubicin L01DB06 Zavedos	<u>Erwachsene:</u> Zavedos ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.
Tioguanin L01BB03 Tioguanin-Aspen	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).
Venetoclax Venclyxto L01XX52	Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-281 (Decitabin/Cedazuridin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen.....	18
Anhang.....	19

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azacitidin
CR	Complete remission
CRi	Complete remission with incomplete blood count recovery
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HiDAC	High-dose cytarabine
HMA	Hypomethylating agents (Azacitidin und Decitabin)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LDAC	low-dose Cytarabin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Inaqovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akuter myeloischer Leukämie (AML)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.10.2021 durchgeführt, die folgende am 31.10.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 829 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Colunga-Lozano, et al., 2022 [1].

Less intensive antileukemic therapies (monotherapy and/or combination) for older adults with acute myeloid leukemia who are not candidates for intensive antileukemic therapy: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

comparative effectiveness and safety of low-intensity antileukemic therapies (monotherapy and/or combination) in older adults with newly diagnosed AML who are not candidates for intensive therapy

Methodik

Population:

- Pat. mit neu diagnostiziertem AML >55 J., die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen

Intervention:

- Gemtuzumab ozogamicin, low dose Cytarabin (LDCA), Azacitidine (AZA) und Decitabin (DEC) alleine oder in Kombination

Komparator:

- Siehe Intervention

Endpunkte:

- Mortalität, QoL, Funktionsstatus, Rezidiv, Remission, Toxizität Grad 3 oder höher

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im August 2021 in Medline und Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Cochrane RoB
- Non-RCTs: ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs (N=3.902)
- 10 non-RCTs (N=1.796) – hier nicht dargestellt

Charakteristika der Population:

- Alter im Median zwischen 67 und 76 J., follow-up im Median 7,4-40 Monate

Qualität der Studien:

- Geringes Biasrisiko in den Domänen sequence generation und concealment bei allen RCTs
- 3 RCTs mit hohem Risiko bei allocation concealment

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität:
 - AZA-Monotherapie vs. LDAC-Monotherapie, LDAC-Monotherapie vs. LDAC plus Volasertib, LDAC-Monotherapie vs. HMA: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (7 RCTs (N=1.511))
 - AZA-Monotherapie vs. LDAC-Monotherapie: RR 0,78 (95%-CI 0,64;0,94), 1 RCT (N=312)
- Komplette Remission (operationalisiert als event-free survival):
 - AZA-Monotherapie vs. AZA+Venetoclax: HR 1,59 (95%-CI 1,26;2,00), 1 RCT (N=488)
- Septischer Schock:
 - AZA-Monotherapie vs. LDAC-Monotherapie und AZA-Monotherapie vs. AZA plus Vorinostat: keine signifikanten Gruppenunterschiede (2 RCTs, N=421)
- Febrile Neuropenie:
 - AZA-Monotherapie vs. AZA plus Venetoclax: RR 0,45 (95%-CI 0,31;0,65), 1 RCT (N=427)
 - Andere Vergleiche: keine signifikanten Unterschiede
- Pneumonie, Sepsis, Anämie, Neutropenie: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our evidence suggests HMA therapies are acceptable options with similar efficacy and safety to other less-intensive treatment options. The certainty of the evidence was, however, low for most comparisons and outcomes, and there was no published evidence for several outcomes considered critical for decision-making.

Kommentare zum Review

Die RCT- und Non-RCT-Ergebnisse wurden getrennt berichtet, nur die Ergebnisse für RCTs wurden hier dargestellt.

Ergebnisse zu QoL oder Funktionsstatus nicht verfügbar.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Version 2.2022 [2].

Acute Myeloid Leukemia

Zielsetzung

The AML Panel for the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) convenes annually to update recommendations for the diagnosis and treatment of AML in adults.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund der Evidenzlage wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, unklar, ob eine Einbeziehung von Patientenvertretungen erfolgte;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche dargelegt, Systematik der Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Verfahren zur Konsensfindung und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verknüpfung mit der zugrundeliegenden Evidenz ist nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for AML, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in AML published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen für Patientinnen und Patienten ≥ 60 Jahre, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen:

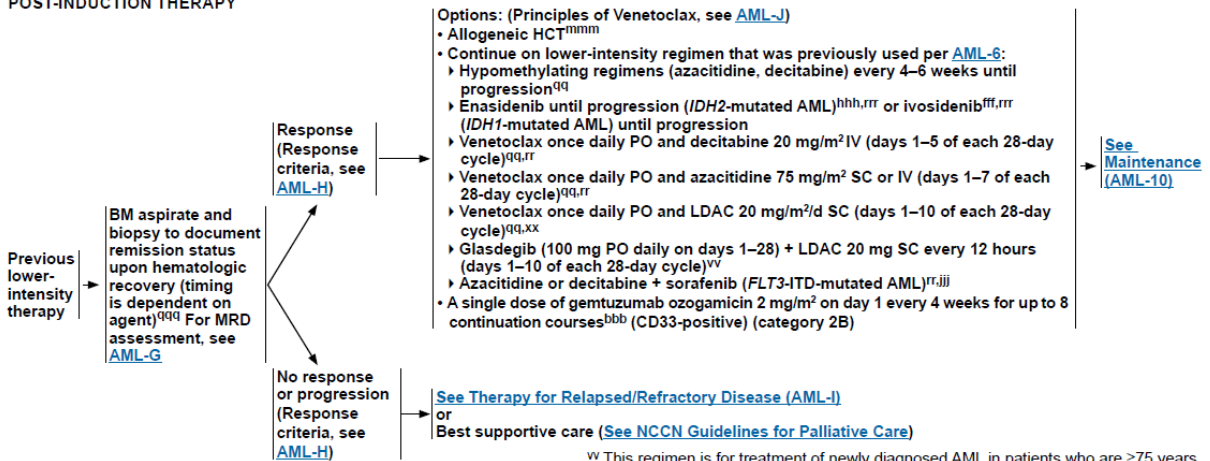
AGE ≥ 60 y ^{a,pp}	TREATMENT STRATEGIES	TREATMENT INDUCTION ^{q,i,j} Principles of Venetoclax, see AML-J
Not a candidate for intensive remission induction therapy or declines	AML without actionable mutations	<p>Preferred</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3 and beyond) PO and azacitidine 75 mg/m² SC or IV (days 1–7 of each 28-day cycle)^{vv,ww,eee} (category 1) • Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3 and beyond) PO and decitabine 20 mg/m² IV (days 1–5 of each 28-day cycle)^{vv,ww} <p>Other Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3, and 600 mg day 4 and beyond) PO and LDAC 20 mg/m²/d SC (days 1–10 of each 28-day cycle)^{xx} • Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine)^{ww,zz} • Glasdegib (100 mg PO daily on days 1–28) + LDAC 20 mg SC every 12 hours (days 1–10 of each 28-day cycle)^{aaa} • Gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m² on day 1 and 3 mg/m² on day 8^{bbb,ccc} (CD33-positive)^{mm} (category 2B) • LDAC (category 3) 20 mg/m²/day SC for 10 consecutive days every 4 weeks^{ddd} • Best supportive care (hydroxyurea, transfusion support)
	IDH1 or IDH2 mutation	<p>Preferred</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax-based therapy (same as above in combination with azacitidine or decitabine)^{vv,ww} (category 1 for combination with azacitidine)^{pee} • Ivosidenib^{fff,ggg} (IDH1 only) • Ivosidenib once daily (500mg) PO and azacitidine 75 mg/m² SC or IV (days 1-7 or day 1-5, 8-9 of each 28-day cycle)ⁱⁱⁱ (category 1) (IDH1 only) • Enasidenib^{ggg,hhh} (IDH2 only) <p>Other Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax-based therapy (same as above in combination with LDAC^{xx}) • Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine)^{xx,aaa}
	FLT3 mutation	<p>Preferred</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax-based therapy (same as above in combination with azacitidine or decitabine)^{vv,ww} (category 1 for combination with azacitidine)^{eee} <p>Other Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low-intensity therapy (azacitidine, decitabine^{ww}) + sorafenib^{lll} (FLT3-ITD-positive) • Venetoclax-based therapy (same as above in combination with LDAC^{xx})

See [Post-Induction Therapy \(AML-9\)](#)

FOOTNOTES FOR TREATMENT INDUCTION (AGE ≥ 60 YEARS)

- ^a Patients with elevated blast counts are at risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include apheresis, hydroxyurea, and/or a single dose of cytarabine (1–2 g). Prompt institution of definitive therapy is essential.
- ^q See [Principles of Supportive Care for AML \(AML-E\)](#).
- ⁱ Consider referral to palliative care for consultation at the start of induction. LeBlanc TW, et al. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308 and LeBlanc TW, et al. *J Oncol Pract* 2017;13:589-590. See [NCCN Guidelines for Palliative Care](#).
- ^j See [General Considerations and Supportive Care for Patients Who Prefer Not to Receive Blood Transfusions \(AML-D\)](#).
- ^m Threshold for CD33 is not well-defined and may be $\geq 1\%$.
- ^{pp} There is a web-based scoring tool available to evaluate the probability of complete response and early death after standard induction therapy in elderly patients with AML: <http://www.aml-score.org/>; Krug U, et al. *Lancet* 2010;376:2000-2008. A web-based tool to predict CR and early death can be found at: <https://trmcalculator.fredhutch.org> and Walter RB, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4417-4423. Factors in decisions about fitness for induction chemotherapy include age, performance status, functional status, and comorbid conditions. See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).
- ^{vv} This regimen may be continued for patients who demonstrate clinical improvement (CR/CRi), with consideration of subsequent transplant, where appropriate. DiNardo CD, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228; Wei A, et al. *Blood* 2017;130:890; Wei A, et al. *Haematologica* 2017; Abstract S473; DiNardo CD, *Blood* 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.
- ^{ww} Patients who have progressed to AML from MDS after significant exposure to HMAs (ie, azacitidine, decitabine) may be less likely to derive benefit from continued treatment with HMAs compared to patients who are HMA-naïve. Alternative treatment strategies should be considered. DiNardo CD, et al. *Blood* 2019;133:7-17.
- ^{xx} Wei AH, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.
- ^{zz} In patients with AML with *TP53* mutation, a 10-day course of decitabine may be considered (Welch JS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2023-2036). Response may not be evident before 3–4 cycles of treatment with HMAs (ie, azacitidine, decitabine). Continue HMA treatment until progression if patient is tolerating therapy. Similar delays in response are likely with novel agents in a clinical trial, but endpoints will be defined by the protocol.
- ^{aaa} This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are ≥ 75 years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status ≥ 2 , baseline creatinine > 1.3 mg/dL) and has been associated with an improved OS in a randomized trial. Cortes JE, et al. *Blood* 2016;128:99.
- ^{bbb} Amadori S, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979.
- ^{ccc} Regimens that include gemtuzumab ozogamicin will not benefit patients with poor-risk disease.
- ^{ddd} Kantarjian HM, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677.
- ^{eee} DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.
- ^{fff} DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:725; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639; Roboz GJ, et al. *Blood* 2020;135:463-471.
- ^{ggg} When using this agent, monitor closely for differentiation syndrome and initiate therapy to resolve symptoms according to indications. Note that differentiation syndrome can occur later (up to several months after induction).
- ^{hhh} Stein EM, et al. *Blood* 2015;126:323; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639.
- ⁱⁱⁱ This regimen is approved for newly-diagnosed AML with an *IDH1* mutation who met at least one of the following criteria: age > 75 years, baseline ECOG performance status of ≤ 2 , severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, creatinine clearance < 45 mL/min, or other comorbidity. Montesinos P, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1519-153.
- ^{lll} Ohanian M, et al. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141.

AGE ≥60 y
POST-INDUCTION THERAPY



^{qq} This regimen may be continued for patients who demonstrate clinical improvement (CR/CRi), with consideration of subsequent transplant, where appropriate. DiNardo CD, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228; Wei A, et al. *Blood* 2017;130:890; Wei A, et al. *Haematologica* 2017; Abstract S473; DiNardo CD, *Blood* 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.

^{rr} Patients who have progressed to AML from MDS after significant exposure to HMAs (ie, azacitidine, decitabine) may be less likely to derive benefit from continued treatment with HMAs compared to patients who are HMA-naïve. Alternative treatment strategies should be considered. DiNardo CD, et al. *Blood* 2019;133:7-17.

^{xx} Wei AH, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.

^{vv} This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are ≥75 years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status ≥2, baseline creatinine >1.3 mg/dL). Cortes JE, et al. *Blood* 2016;128:99-99.

^{bbb} Amadori S, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979.

^{fff} DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:725; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639; Roboz GJ, et al. *Blood* 2020;135:463-471.

^{hhh} Stein EM, et al. *Blood* 2015;126:323; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639.

ⁱⁱⁱ Ohanian M, et al. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141.

^{mimm} Patients who are deemed as candidates for HCT and who have an available donor should be transplanted in first remission.

^{qqq} Response to treatment with enasidenib or ivosidenib may take 3–5 months.

^{rrr} Enasidenib or ivosidenib increases the risk for differentiation syndrome and hyperleukocytosis that may require treatment with hydroxyurea and steroids.

- Hintergrundinformationen zu den Empfehlungen des NCCN für Erwachsene ≥ 60 Jahre finden sich im [Anhang](#).
- Referenzen zu den Empfehlungen dieser LL finden sich im [Anhang](#).

Sekeres MA et al, 2020 [3].

American Society of Hematology (ASH)

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for management of older adults [≥ 55 years] with newly diagnosed AML, from the time of their diagnosis, through postremission therapy, and considerations for end-of-life/hospice care.

Table 2. Clinical questions formulated and prioritized

Questions determined by the panel
1. Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy receive antileukemic therapy instead of best supportive care only?
2. Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?
3. Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?
4. Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-d decitabine, or 10-d decitabine as monotherapy or in combination?
5. Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?
6. Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, EMBASE; up until 24 May 2019

LoE/GoR

- COCHRANE RoB; GRADE

Table 1. Interpretation of strong and conditional recommendations

Implications for	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not; decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Clinicians	Most individuals should follow the recommended course of action; formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with their values and preferences; decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations; adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator	Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders; performance measures should assess whether decision-making is appropriate
Researchers	The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation; on occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence; in such instances, further research may provide important information that alters the recommendations	The recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research; an evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify possible research gaps

Sonstige methodische Hinweise

- Methodisch hochwertige Leitlinie; beschränkt auf Erwachsene ≥ 55 Jahre
- Diese LL enthält **keine Empfehlungen zur Risikostratifizierung nach FLT3-Mutationsstatus und keine Empfehlungen zum Einsatz von FLT3-Inhibitoren**. S. auch den Abschnitt Limitations aus der LL.

Empfehlungen

Recommendation 4a (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and low-dose-cytarabine monotherapy

Recommendation 4b (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents.

Remarks: For patients treated with combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small randomized trial, and hypomethylating agents or low-dose cytarabine in combination with venetoclax, based on promising data from phase 2 trials. These recommendations may change (favoring combination therapies over monotherapy) with upcoming reporting of results from randomized trials.

Hintergrund

Twenty studies^{64,96,101,122,125,130,148-168} informed this recommendation question. For Recommendation 4a, 3 RCTs provided evidence for the comparison between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy,^{64,101,130} and 1 RCT¹⁵⁶ and 1 observational study¹⁵⁵ compared the effects of low-dose cytarabine monotherapy with the effects of decitabine monotherapy. In addition, there was 1 observational study comparing the effects of low-dose cytarabine monotherapy and either 1 of the hypomethylating agents. Within the category of hypomethylating agents, 3 observational studies

compared the effects of decitabine monotherapy and azacitidine monotherapy.^{153,159,162} We did not find any randomized data comparing 5-day and 10-day decitabine monotherapy that met inclusion criteria (though 1 study of 71 patients¹⁶⁹ undergoing Bayesian randomization to 5-day or 10-day decitabine monotherapy showed similar overall response rates and OS) and thus were not able to make formal recommendations about these 2 decitabine regimens. Similarly, although there were some data suggesting superiority of azacitidine to decitabine, we did not find a compelling difference between the 2 drugs, and the panel does not recommend 1 drug over the other.

For Recommendation 4b, 6 RCTs compared low-dose cytarabine monotherapy with low-dose cytarabine combination,^{148-150,152,154,161} 3 RCTs compared the effects of azacitidine monotherapy with those of azacitidine combinations^{151,157,158} and 1 RCT compared the effects of decitabine monotherapy with a decitabine combination.¹⁶⁰ In addition, 1 observational study compared the effects of low-dose cytarabine combination and hypomethylating agents.¹²²

Benefits. The evidence profiles present detailed results regarding how each of the interventions compares to others. Here, we focus on the benefits relevant to the comparisons for which recommendations were made. When azacitidine monotherapy is compared with low-dose cytarabine monotherapy, patients who receive azacitidine monotherapy probably have a lower risk of death over time (HR, 0.81; 95% confidence interval, 0.63-1.04)^{64,103} and a lower risk of death at 2 years (risk ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.64-0.94) (moderate-quality evidence). The panel judged that these potential benefits particularly when considering death over time, are minimal. When low-dose cytarabine monotherapy is compared with a low-dose cytarabine combination, patients who received low-dose cytarabine may have a lower risk of febrile neutropenia (risk ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.25-1.03) (low-quality evidence).^{150,154,161}

The panel considered these benefits small in the context of largely unsuccessful combination partners. Although the panel considered hypomethylating agents and low-dose cytarabine to be on a par with each other, certain clinical situations exist that might favor the use of 1 of the agents. For patients with adverse disease biology, including complex karyotype, history of myelodysplastic syndromes, and TP53 mutations, hypomethylating agents are favored, as the clinical efficacy of these agents is considered agnostic to adverse biological subtypes of AML. AML with adverse biology is considered resistant to chemotherapy, thus making low-dose cytarabine less favored. Similarly, patients with a recent exposure to hypomethylating agents as treatment of antecedent hematological conditions are not likely to respond to induction with another hypomethylating agent, and cytarabine can be considered in this situation, though rigorous data supporting this approach are lacking.¹⁷⁰

With regard to combination therapies, low-dose cytarabine-based combination therapies have largely not shown an important benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, and combinations should not be used unless there is evidence through randomized data from large phase 3 trials to support their use. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-C trial, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine and venetoclax, show no difference in survival for the combination vs monotherapy (a median of 7.2 months vs 4.1 months, P 5.11). The combination of low-dose cytarabine and glasdegib was tested in a randomized phase 2 study, with a survival advantage for the combination. However, the relatively small number of patients enrolled in the study makes it difficult to generalize these data. For hypomethylating-based combinations, the compelling data showing high response rates from early-phase trials of venetoclax combined with hypomethylating agents have led to widespread adoption of this regimen. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-A study, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to azacitidine vs azacitidine and venetoclax, report a CR/CRi and an OS advantage to the combination (though no data have been made available at the time of this publication). These guidelines will be updated when data from phase 3 trials are formally reported. **Gemtuzumab ozogamicin has been approved as monotherapy in older patients with AML. However, there are no randomized data comparing it to other monotherapy regimens. The efficacy of gemtuzumab ozogamicin is also limited for patients with adverse disease biology.**

Harms and burden. There was moderate-quality evidence suggesting the likelihood that no important differences in harms exist between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy. There was high-quality evidence that decitabine monotherapy results in a higher risk of neutropenia than low-dose cytarabine monotherapy (risk ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.16-2.27) and moderate-quality evidence that it likely results in a higher risk of febrile neutropenia (risk ratio, 1.30; 95% confidence interval, 0.96-1.75). With regard to Recommendation 4a, the panel did not find any harm in choosing 1 regimen over the other and suggests that treatment decisions should be based on disease biology and other factors, as discussed in the previous and next sections. For Recommendation 4b, the majority of data did not favor combination therapies over monotherapy largely due to similar efficacy and the potential for more toxicity.

[...]

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel concluded that there is insufficient evidence of important benefits in choosing between hypomethylating agents and low-dose cytarabine. In addition, **the conditional recommendation for either of the options acknowledges that issues regarding disease biology, patient values and preferences, acceptability, and feasibility are likely to vary importantly across settings and that the balance of potential desirable and undesirable consequences does not favour either treatment approach.**

The panel concluded that there is **insufficient evidence that adding a secondary agent to any of the monotherapies results in an important benefit** and that toxicity and expense need to be weighed when combination regimens are being considered. However, **2 regimens can be considered for combination therapies. Although low-dose cytarabine combined with glasdegib** did demonstrate a moderate survival benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, the unexpectedly low CR rate in the control arm, in addition to the added costs, have to be considered against the potential benefits.

Venetoclax combinations also have been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of older adults with AML. **The panel did not consider these data in depth as part of the recommendations, because results from ongoing randomized trials, with a deeper consideration of toxicities and benefits, are still pending** (azacitidine, clinical trial NCT02993523; cytarabine, clinical trial NCT03069352).

The panel highlighted the **need for additional randomized data regarding less-intensive approaches to treating older patients with AML, particularly for combinations that include agents targeting specific genetic abnormalities.**

Recommendation 5 (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○)

For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel suggests continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy.

Hintergrund

Summary of the evidence. We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel used 2 sources of indirect evidence to inform the judgments regarding desirable and undesirable effects. First, 2 RCTs compared the outcomes for patients who received less-intensive antileukemic therapy with those for patients who received conventional care, including best supportive care.^{64,101} In both studies, patients received at least 6 cycles of azacitidine for 7 consecutive days (each cycle was 28 days). The researchers do not describe how many patients achieved a response after a specific number of cycles (and thus, we could not determine how many cycles beyond response patients received) and report only that, overall, 27.8% of patients achieved a hematologic response (CR or CRi) in 1 study⁶⁴ and 18% did in the other study.¹⁰¹

Second, we conducted a survey among the panel members to systematically collect their experiences. The survey was based on the panelists' best recollection of experiences because it was not feasible to collect information from clinical records given the timelines for the development of these guidelines.

Benefits. Based on the systematic collection of panel members' experience, there is very low certainty evidence that continuing therapy indefinitely may result in longer survival and sustained responses. The difference was estimated to be ;10% in survival up to 2 years. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

No study has prospectively demonstrated that continuing less intensive therapy beyond best response ad infinitum provides a survival or quality-of-life advantage over stopping therapy at a defined time point after best response. Continuing less-intensive therapy beyond best response has become a de facto standard of care based, however, on the design of clinical trials in older adults with AML, in which this practice is supported, the noncurative nature of these agents, and the personal experience of providers.

Anecdotally, for patients for whom less-intensive therapy was stopped following CR, relapse occurred shortly thereafter, and reinstitution of the same less-intensive therapy was unsuccessful in re-achieving CR. A survey among panel members reinforced these facts, as almost 100% of members reported continuing therapy until progression or toxicity.

Harms and burden. The collection of the panel members' experience suggested similar proportions of patients and caregivers who are perceived to experience an acceptable burden when continuing treatment.

The panel decided that the potential benefit of continuing therapy beyond best response was sufficient to justify the additional toxicities, costs, and patient and provider burden associated with the additional therapy. However, the panel acknowledged that the potential consequences of continuing therapy were not completely dismissible, estimating in a survey of panel members that 30% of patients would have a poor quality of life and 48% of caregivers would have an unacceptable burden whether therapy continued

indefinitely or was finite, and urged further prospective study of the value of continuing therapy that would include these endpoints.

[...]

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there is likely to be a net benefit of continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy in older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy. The conditional recommendation places a high value on the potential benefits of survival when therapy is continued indefinitely and on the acceptability of the intervention to clinicians and researchers, who seem to continue therapy as the default option. It also places a lower value on the moderate costs that are likely to result from continuing therapy indefinitely and considers there to be clinical equipoise in quality of life and functional status between these 2 strategies.

[...]

There was general agreement among panel members that **any retrospective study** attempting to show an advantage to continuing therapy indefinitely until progression or toxicity vs stopping therapy at a finite time point **would likely report findings that are unreliable and not valid, as selection bias and confounding by indication for subjects included in each study arm could not be controlled for adequately.**

Limitations of these guidelines

The limitations of these guidelines are inherent in the low or very low certainty in the evidence we identified for many of the questions. Much of the management of older adults with AML is based on single-arm trials or observational studies. Far more randomized trials have reported results that do not favor 1 approach compared with another than have clearly demonstrated superior outcomes for a new treatment. **As the criteria for data consideration in these recommendations included and prioritized randomized studies over single-arm trials, the panel was limited in supporting certain strategies that have widespread use despite the lack of high-quality data. Consequently, these guidelines could not adequately address the use of certain molecularly targeted agents in up-front therapy for older adults with AML.**

There are **many nuanced or controversial aspects of the management of AML in older adults that were not covered in these guidelines, either due to lack of data to make a formal recommendation, or to the guideline-development process**, in which the panel winnowed down an initial list of 30 potential question to the 6 they felt most important to address.

- Referenzen zu den Empfehlungen dieser LL finden sich im Anhang.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2022) am 31.10.2022

#	Suchfrage
1	[mh "leukemia, myeloid, acute"]
2	acute:ti,ab,kw
3	leu*mia*:ti,ab,kw
4	(myeloid* OR myelogen* OR myeloblast* OR myelocyt*):ti,ab,kw
5	AML:ti,ab,kw
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 31.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	leukemia, myeloid, acute[mh]
2	acute[tiab]
3	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
4	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]
5	AML[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

#	Suchfrage
	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 31.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	leukemia, myeloid, acute[mh]
2	acute[tiab]
3	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
4	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]
5	AML[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((#7) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 31.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Colunga-Lozano LE, Kenji Nampo F, Agarwal A, Desai P, Litzow M, Sekeres MA, et al.** Less intensive antileukemic therapies (monotherapy and/or combination) for older adults with acute myeloid leukemia who are not candidates for intensive antileukemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;17(2):e0263240.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute Myeloid Leukemia; Version 2.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 31.10.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
3. **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528-3549.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Hintergrundinformationen zu den National Comprehensive Cancer Network Empfehlungen für Erwachsene ≥ 60 Jahre

Not a Candidate for or Declines Intensive Remission Induction Therapy

Treatment options include a clinical trial, or lower-intensity therapy based on the presence or absence of actionable mutations. The preferred regimens include venetoclax combined with HMAs (azacitidine [category 1] or decitabine). Other recommended options include venetoclax combined with low-dose cytarabine [LDAC] or glasdegib combined with LDAC. Patients not considered candidates for combination or targeted therapy may receive monotherapy with HMA (azacitidine or decitabine for either a 5- or 10-day course), GO alone (a category 2B recommendation), or LDAC alone (a category 3 recommendation). Best supportive care with hydroxyurea and transfusion support should also be considered and have been used as the comparator arm in several clinical trials in older unfit patients. For patients with IDH1- or IDH2-mutant AML, preferred treatment options include: ivosidenib or enasidenib for IDH1- or IDH2-mutant AML respectively; or venetoclax-based therapy combined with HMAs (azacitidine [category 1] or decitabine). Other recommended options include venetoclax combined with LDAC or low-intensity therapy with HMAs (azacitidine or decitabine). For patients with FLT3-mutant AML, the preferred treatment option is also venetoclax-based therapy combined with HMAs (azacitidine [category 1] or decitabine). Other treatment options for this category include HMAs in combination with sorafenib and venetoclax combined with LDAC.

Referenzen

Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979.

Cortes JE, et al. *Blood* 2016;128:99.

DiNardo CD, *Blood* 2019;133:7-17;

DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639

DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:725

DiNardo CD, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228

DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.

Kantarjian HM, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677.

Montesinos P, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1519-153.

Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141

Roboz GJ, et al. *Blood* 2020;135:463-471.

Stein EM, et al. *Blood* 2015;126:323

Wei A, et al. *Blood* 2017;130:890

Wei A, et al. *Haematologica* 2017; Abstract S473

Wei AH, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.

Welch JS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2023-2036

Referenzen zu den Empfehlungen der American Society of Hematology

62. Bories P, Bertoli S, B´ erard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol.* 2014;89(12):E244-E252.
64. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with .30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-299.
70. Schlenk RF, Fro¨ hling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(11):1798-1803.
85. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(5-6):341-347.
86. McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in Northern Ireland: a discrete population. *Hematology.* 2001;6(2):103-110.
87. Rodrigues CA, Chauffaille ML, Peloso LA, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):703-708.
88. Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow [in Russian]. *Ter Arkh.* 2015;87(7):26-32.
89. Strasser-Weippl K, Schreder M, Zojer N, et al. Treatment outcome in AML: a single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo.* 2012;5(2): 134-140.
90. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol.* 2013;6:29.
91. Yang H, Niu JH, Zhu CY, et al. Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL) [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;22(4):957-964.
92. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res.* 2014;49(2):95-99.
93. Zheng ZH, Hu JD, Liu TB, et al. Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [I Chinese]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi.* 2012;33(2):79-83.
94. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):972-979.
95. Becker H, Suci S, R¨ uter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol.* 2015;94(12):2003-2013.
96. Kanakasetty GB, Chethan R, Lakshmaiah KC, et al. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol.* 2019;98(4):881-888.
97. L¨ ubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987-1996.
101. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstro¨ m-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-569.
106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol.* 2014;100(2):141-151.
122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer.* 2017;123(16):3050-3060.
130. Seymour JF, Do¨ hner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17(1):852.
138. B¨ uchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one

course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.

139. Prábet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4747-4753.

140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1399-1406.

141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica.* 2007;92(10):1327-1334.

142. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia.* 2006;20(4):748-750.

143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol.* 2018;107(4):468-477.

144. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010;115(13):2586-2591.

145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res.* 2017;53:28-34.

146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(10):e427-e436.

147. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebocontrolled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood.* 2019; 134(suppl 2). Abstract LBA-3.

148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia.* 2011;25(7):1122-1127.

149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia.* 2013;27(1):75-81.

150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(2):379-389.

151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res.* 2017;23(21):6430-6440.

152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(19):2923-2932.

153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):216-228.

154. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood.* 2014;124(9):1426-1433.

155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol.* 2015;2015:167029.

156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. 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.* 2012;30(21):2670-2677.

157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia.* 2017;31(7):1659]. *Leukemia.* 2017;31(2):318-324.

158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1242-1248.
159. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012;120(24):4840-4845.
160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Desai P, et al. Randomized trial of 10 days of decitabine 6 bortezomib in untreated older patients with AML: CALGB 11002 (Alliance). *Blood Adv.* 2018;2(24):3608-3617.
161. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2013;98(1):119-128.
162. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. [published correction appears in *Exp Hematol Oncol.* 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3(1):10.
163. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion.* 2018;58(1):233-241.
164. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sañchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med.* 2014;17(1):88-104.
169. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e29-e37.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-281

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

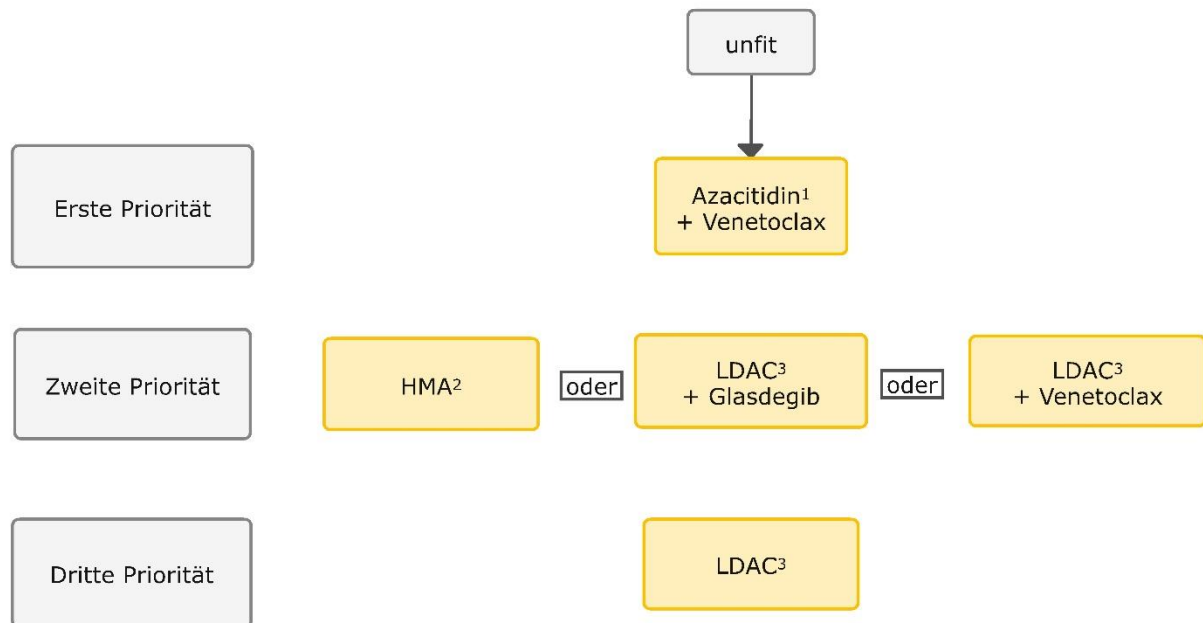
Die Therapie bei nicht intensiv behandelbaren Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose einer AML hat sich mit Zulassung von Venetoclax im Jahr 2021 gewandelt. Standard ist jetzt die Kombination von Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz. Ebenfalls zum Standard gehört die optimale supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC).

Stand des Wissens

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Pat. ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Pat. kurativ.

Ein Therapiealgorithmus für Pat. für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.



Legende: — nicht kurative intendierte Therapie;

¹ bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden

² HMA – hypomethylierende Substanzen

³ LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;

Bei Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie schwerem diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG ≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität [4]. Neben BSC soll diesen Pat. eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden. Neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl wurden in der Vergangenheit die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin als Monotherapie empfohlen, da sie gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken können [5, 6].

Auf Grund der deutlich höheren Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus HMA und dem bcl2-Inhibitor Venetoclax wird diese Behandlung der alleinigen HMA-Gabe vorgezogen und ist zum neuen Standard geworden.

Die Kombination von 5-Azacitidin mit Venetoclax führte in einer randomisiert-plazebo-kontrollierten Studie zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4%. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate. Dieser positive Effekt konnte in allen genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [10, 11].

Die Zulassung für die Kombination aus Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz wurde 2021 von der EMA erteilt. Auf Grund der Datenlage wird diese Kombination als Behandlungsstandard erster Priorität in der Erstlinientherapie nicht intensiv therapierbarer Pat. empfohlen. Für Azacitidin ist die Evidenz robuster, es kann aber von einer ähnlichen Wirksamkeit für Decitabin als Kombinationspartner ausgegangen werden [12].

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist

Das klinische Management für die Kombinationstherapie mit Venetoclax unterscheidet sich gegenüber dem einer Monotherapie mit HMA deutlich:

Als weitere Option für die Kombination mit LDAC bei unfitten Pat. wurde im Juni 2020 der Hedgehog-Inhibitor Glasdegib zugelassen, der gegenüber einer LDAC-Monotherapie in einer randomisierten nicht Placebo-kontrollierten Studie zu einer Zunahme der CR/CRi-Raten von 5,3% auf 24,3% und zu einer medianen signifikanten Überlebensverlängerung von 4,3 auf 8,3 Monate führte [13]. Einen direkten Vergleich dieser Kombination zur Wirksamkeit von LDAC plus Venetoclax gibt es bislang nicht.

Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [14].

Ein kleiner Teil von neudiagnostizierten Pat. kann durch leukämiebedingte Organbeeinträchtigung (z.B. leukämische Infiltration der Leber), neutropene infektiöse Komplikationen oder B-Symptome so beeinträchtigt sein, dass bei Erstdiagnose eine intensive Therapie nicht möglich oder vertretbar ist. Durch eine erfolgreiche Behandlung der AML mit HMA oder LDAC, ggf. in Kombination mit Venetoclax kann sich der Zustand so verbessern, dass eine SZT möglich erscheint und erfolgreich durchgeführt werden kann.

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist. Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Bei Kontraindikationen oder bei patientenseitiger Entscheidung kann auf eine kausale Therapie verzichtet und eine ausschließlich supportive Therapie durchgeführt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist</p>
<p>and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140:1200-1228, 2022. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544</p> <ol style="list-style-type: none">2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, September 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-08-7331964. Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. Blood 125:767-774, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-08-5514995. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood 126:291-299, 2015. DOI: 10.1182/blood-2015-01-6216646. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 30:2670-2677, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.94297. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M et al.: Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. Ann Hematol 93:1825-1838, 2014. DOI: 10.1007/s00277-014-2126-98. Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F et al.: 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. Leuk Res 39:520-524, 2015. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.03.0069. Zeidan A, Fenaux P, Gobbi M et al.: Comparative results of azacitidine and decitabine from a large prospective phase 3 study in treatment-naïve acute myeloid leukemia not eligible for intensive chemotherapy. ASH Annual Meeting 2020, Abstract 1037, 2020. https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137476.html10. DiNardo CD, Jonas B, Pullarkat V et al.: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 383:617-629, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist</p>
<p>11. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V et al.: Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. <i>Blood</i> 135:2137–2145, 2020. DOI: 10.1182/blood.2020004856</p> <p>12. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. <i>Blood</i> 133:7-17, 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752</p> <p>13. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A et al.: Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> 33:379-389, 2019. DOI: 10.1038/s41375-018-0312-9</p> <p>14. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. <i>Cancer</i> 109:1114-1124, 2007. DOI: 10.1002/cncr.22496</p>