Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®)

Otsuka Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 13.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 1 – allgemeine Informationen **6**
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 24

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007 11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 23
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisverringerungen bei Myelosuppression 26
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi® bei Nebenwirkungen 27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCL-2	*B-cell lymphoma 2*
CDA	Cytidin-Desaminase
CR	*Complete remission* (komplette Remission, Komplettremission)
CrCl	Kreatinin-*Clearance*
CRh	Komplette Remission mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CYP450	Cytochrom-P450-Enzyme
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
Diff-BB	Differentialblutbild
ECOG-PS	*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FT	*Frontline Treatment* (erste Behandlung einer Erkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*
Gemeinsame	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des

klinische Bewertung	Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMA	*Hypomethylating agent* (hypomethylierende Substanz)
ICD-10	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IDH1	*Isocitrat-Dehydrogenase-1*
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IRC	*Independent Review Committee* (unabhängiges Bewertungskomitee)
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
NB	Nicht berichtet
ONG	Oberen Normgrenze
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	*Randomised Controlled Trial*
r/r	Rezidiviert/refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	*Treatment emergent adverse events* (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)
TLS	Tumorlysesyndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Decitabin/ Cedazuridin**
Handelsname:	**Inaqovi®**
ATC-Code:	**L01BC58**
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	**Decitabin: 23839** **Cedazuridin: 45209**
Pharmazentralnummer (*PZN)*	**18827326**
ICD-10-GM-Code	**C92.00/30/50-80, C93.00, C94.00/20**
Alpha-ID	**I17638, I22115, I30541, I116154, I85215, I116157, I17636, I24192, I85714**

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Inaqovi® in Kombination mit Venetoclax wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	19.06.2026	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute Myeloische Leukämie		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
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.	15.09.2023
AML: Akute Myeloische Leukämie	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes

Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
B	Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	Auswahl aus: • Decitabin + Venetoclax • Azacitidin + Venetoclax • Azacitidin + Ivosidenib (bei Patienten mit *Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132*-Mutation)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. AML: Akute Myeloische Leukämie; *IDH1*: *Isocitrat-Dehydrogenase-1*		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das vorliegende Anwendungsgebiet die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax und Azacitidin + Ivosidenib (bei Patienten mit *Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132*-Mutation, kurz: *IDH1*-Mutation) gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt (Beratungsgespräch: 29.01.2026, Beratungsanforderung: 2025-B-318). Bei Decitabin und Azacitidin handelt es sich um herkömmliche hypomethylierende Substanzen (*hypomethylating agent,* HMA), die parenteral verabreicht werden. Venetoclax und Ivosidenib werden oral eingenommen. Otsuka folgt der durch den G-BA festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die

Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Fixkombination der Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin (Handelsname: Inaqovi®) in freier Kombination mit Venetoclax (Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax) liegen im für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zwei einarmige Studien vor: zum einen eine multizentrische, offene Phase I/II Studie (ASTX727-07) und zum anderen eine Phase II Studie des texanischen MD Anderson Cancer Centers (MD Anderson 2020-1007). Keine der beiden Studien entspricht den Einschlusskriterien für randomisierte, kontrollierte Studien (*randomised controlled trial*, RCT), sodass der Nachweis eines Zusatznutzens anhand der vorliegenden Studien formal nicht möglich ist. Dennoch werden die Ergebnisse des zulassungsbegründenden Teils der Studie ASTX727-07 (d. h. Phase II Teil B) sowie die von Taiho Oncology, Inc. und Astex Pharmaceuticals, Inc.[1] unterstützte Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 als bestverfügbare Evidenz zusammengefasst.

Die Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007 untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin bei kombinierter Gabe mit Venetoclax in der Behandlung von 1) unfitten Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML) und 2) Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären (r/r) AML (nur MD Anderson 2020-1007). Die erstgenannte Studie beschränkte sich bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern auf Patienten ohne vorangegangene Therapie mit Venetoclax oder einer HMA. Bei der zweitgenannten Studie war dies nicht der Fall, sodass für eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse insbesondere Patienten der sogenannten reduzierten *Frontline Treatment* (FT) Kohorte betrachtet wurden. In Anlehnung an das Patientenkollektiv der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B umfasst die reduzierte FT-Kohorte der Studie MD Anderson 2020-1007 nur unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML ohne vorangegangene HMA-basierte Therapie.

Die in Tabelle 1-7 dargestellten Ergebnisse beider Studien verdeutlichen die gute klinische Wirksamkeit und erwartbare Verträglichkeit der gemeinsamen oralen Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.

[1] Zum 1. Januar 2024 wurde Astex Pharmaceuticals, Inc. in Taiho Oncology, Inc. integriert und zu einer hundertprozentigen Tochtergesellschaft. Taiho Oncology, Inc. ist Teil der Otsuka Holding Co., Ltd.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007

Endpunktkategorie ***Endpunkt***	**ASTX727-07 Phase II Teil B N = 101** (*All Treated Population*)[a]	**MD Anderson 2020-1007 N = 39** (reduzierte FT-Kohorte)[b]	**MD Anderson 2020-1007 N = 62** (FT-Kohorte + r/r-Kohorte)[c]
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (43,56)	20 (51,28)	NB
K-M-Schätzer, Monate (Median)	15,51	13,5	NB
[95-%-KI]	[7,59; NB]	[9,4; NB]	NB
Morbidität			
Ansprechen			
Bestes Ansprechen			
CR, n (%) [95-%-KI]			
Prüfarztauswertung	47 (46,5) [36,5; 56,7]	NB	NB
Auswertung des IRC	38 (37,6) [28,2; 47,8]	NB	NB
CRh, n (%)			
Prüfarztauswertung	5 (5,0)	NB	NB
Auswertung des IRC	13 (12,9)	NB	NB
CRi, n (%)			
Prüfarztauswertung	17 (16,8)	NB	NB
Auswertung des IRC	22 (21,8)	NB	NB
Zusammengesetztes Ansprechen			
CR + CRh, n (%) [95-%-KI]	52 (51,5) [41,3; 61,6][d]	NB	NB
CR + CRi, n (%) [95-%-KI]	64 (63,4) [53,2; 72,7][d]	25 (64) [47; 79]	NB
Mediane Zeit bis zum Ansprechen			
CR, Monate (Min; Max)	2,37 (0,7; 15,3)[d]	NB	NB
CR oder CRh, Monate (Min; Max)	2,10 (0,7; 10,7)[d]	NB	NB

Endpunktkategorie ***Endpunkt***	**ASTX727-07** **Phase II Teil B** **N = 101** (*All Treated Population*)[a]	**MD Anderson 2020-1007** **N = 39** (reduzierte FT-Kohorte)[b]	**MD Anderson 2020-1007** **N = 62** (FT-Kohorte + r/r-Kohorte)[c]
Dauer der CR[e]			
K-M-Schätzer zu Monat 3 in % [95-%-KI]			
Prüfarztauswertung	90,4 [76,4; 96,3]	NB	NB
Auswertung des IRC	94,3 [78,9; 98,5]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 6 in% [95-%-KI]			
Prüfarztauswertung	80,0 [63,9; 89,5]	NB	NB
Auswertung des IRC	88,1 [71,2; 95,4]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 9 in % [95-%-KI]			
Prüfarztauswertung	80,0 [63,9; 89,5]	NB	NB
Auswertung des IRC	81,3 [58,0; 92,4]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 12 in % [95-%-KI]			
Prüfarztauswertung	75,3 [56,8; 86,7]	NB	NB
Auswertung des IRC	73,9 [47,3; 88,5]	NB	NB
Dauer der CR + CRh[e]			
K-M-Schätzer zu Monat 3 in % [95-%-KI]	88,1 [75,3; 94,5][d]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 6 in% [95-%-KI]	77,8 [63,5; 87,1][d]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 9 in % [95-%-KI]	74,7 [59,4; 84,9][d]	NB	NB
K-M-Schätzer zu Monat 12 in % [95-%-KI]	70,3 [53,1; 82,2][d]	NB	NB
Verträglichkeit			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse			
Jegliche TEAE, n (%)	100 (99,0)	NB	51 (82,2)
Schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	99 (98,0)	NB	39 (62,9)
Schwerwiegende TEAE, n (%)	85 (84,2)	NB	NB
Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAE, n (%)	9 (8,9)	NB	NB

a: Diese Patientenkohorte ist identisch zur Safety-Population.

b: Die reduzierte FT-Kohorte umfasst unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML ohne vorangegangene HMA-Behandlung aufgrund einer MDS oder MPN.

c: Die FT-Kohorte und die r/r-Kohorte bilden zusammen das gesamte Patientenkollektiv der MD Anderson 2020-1007 Studie.

d: Angaben entsprechend Prüfarztauswertung.

e: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Median für die Ansprechdauer unter Verwendung der K-M Methode in ASTX727-07 Phase II Teil B noch nicht erreicht.

AML: Akute Myeloische Leukämie; CR: *Complete remission* (komplette Remission, Komplettremission); CRh: Komplette Remission mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* FT: *Frontline Treatment* (erste Behandlung einer Erkrankung); IRC: *Independent Review Committee* (unabhängiges Bewertungskomitee); KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; NB: Nicht berichtet; r/r: Rezidiviert/refraktär; TEAE: *Treatment emergent adverse events* (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)

Mortalität – Gesamtüberleben

Die Überlebensdauer der Patienten in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B betrug im Median 15,5 Monate [95-%-KI: 7,59; NB] und entspricht damit weitestgehend der Überlebensdauer, die in der Fachinformation von Venclyxto® für parenteral verabreichtes Azacitidin + Venetoclax zu finden ist (VIALE-A Phase III Studie; Median: 14,7 Monate, 95-%-KI: 11,9; 18,7). Das in der VIALE-A Phase III Studie für den Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm berichtete Gesamtüberleben beruht auf der Auswertung von 286 unfitten Patienten mit AML, die nicht bereits im Rahmen eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit Venetoclax, einer HMA oder einer Chemotherapie behandelt wurden. Patienten der reduzierten FT-Kohorte der Studie MD Anderson 2020-1007 zeigten eine vergleichbare mediane Überlebensdauer von 13,5 Monaten [95-%-KI: 9,4; NB]. Wobei Studienteilnehmer am MD Anderson Cancer Center mit einem Medianalter von 80 Jahren in der FT-Kohorte tendenziell älter und potenziell gebrechlicher (47 % mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* [ECOG-PS] ≥ 2) waren als Patienten in den Studien ASTX727-07 Phase II Teil B (Medianalter 78 Jahre; 22 % mit ECOG-PS ≥ 2) und VIALE-A Phase III (Medianalter 76 Jahre; 45 % mit ECOG-PS ≥ 2)[2]. Insgesamt zeigten sich im Gesamtüberleben unfitter Patienten mit neu diagnostizierter AML bei Behandlung mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax keine relevanten Unterschiede gegenüber einer Behandlung mit parenteraler HMA + Venetoclax.

Morbidität – Ansprechen

Eine komplette Remission (*Complete remission*, CR) erreichten im zulassungsbegründenden Teil der Studie ASTX727-07 insgesamt 46,5 % der Patienten [95-%-KI: 36,5; 56,7]. Eine CR mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes (CRh) und eine CR mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes (CRi) wurden bei 5 % bzw. 16,8 % der Patienten beobachtet. In der kombinierten Auswertung von Ansprechraten betrug der Anteil an Patienten mit CR + CRi 63,4 % [95-%-KI: 53,2; 72,7]. Auch die MD Anderson 2020-1007 Studie berichtete für die reduzierte FT-Kohorte eine kombinierte Ansprechrate aus CR + CRi von 64 % [95-%-KI: 47; 79]. Diese Daten entsprechen weitestgehend den Morbiditätsergebnissen der im Rahmen der VIALE-A Phase III Studie mit Azacitidin + Venetoclax behandelten Patienten (CR: 37 % [95-%-KI: 31; 43]; CR + CRi: 66 % [95-%-KI: 61; 72]).

Die mediane Zeit bis zur CR betrug in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B 2,37 Monate, während die mediane Zeit bis zur CR + CRh mit 2,10 Monaten etwas kürzer war. Die mediane Ansprechdauer (Dauer der CR bzw. Dauer der CR + CRh) wurde in dieser Studie nicht erreicht; nach zwölf Monaten sprachen jedoch noch 70,3 % der Patienten in CR + CRh auf die Therapie an. Die in der Studie ASTX727-07 erreichten Ansprechraten sind vergleichbar mit der für Azacitidin + Venetoclax aus der VIALE-A Phase III Studie bekannten Wirksamkeit und werden durch die Ergebnisse der Studie MD Anderson 2020-1007 in ihrer Aussagekraft zusätzlich unterstützt.

[2] Die Angaben zum Medianalter und zum ECOG-PS beziehen sich auf den Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm der VIALE-A Phase III Studie.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Wirkstoffe. Bei fast allen Patienten (99,0 %) des zulassungsbegründenden Teils der Studie ASTX727-07 trat nach Gabe der Studienmedikation mindestens ein unerwünschtes Ereignis (*treatment emergent adverse event*, TEAE) auf. Für 98,0 % der Patienten wurden zudem schwere TEAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3) berichtet. Schwerwiegende TEAE traten bei 84,2 % der Patienten auf. Diese Beobachtungen ähneln dem bekannten Sicherheitsprofil von parenteraler HMA + Venetoclax: In der Venetoclax Zulassungsstudie VIALE-A Phase III trat bei allen Patienten im Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm mindestens ein TEAE auf, wobei es bei 98,6 % der Patienten zu schweren TEAEs kam. Schwerwiegende TEAEs erfuhren 83,0 % der Patienten. Die Anzahl der in der Studie 2020-1007 am MD Anderson Cancer Center im gesamten Studienkollektiv erfassten TEAEs war tendenziell niedriger.

Die in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B verzeichneten TEAEs waren primär 1) hämatologische und 2) gastrointestinale Ereignisse:

1. Innerhalb der Safety-Population kam es anteilig am häufigsten zu febrilen Neutropenien (bei 49,5 % der Patienten; alle mit CTCAE-Grad ≥ 3), Anämien (bei 44,6 % der Patienten; 38,6% der Patienten mit CTCAE-Grad ≥ 3) und Neutropenien (bei 35,6 % der Patienten; alle mit CTCAE-Grad ≥ 3). Im Vergleich hierzu betrug der Anteil an febrilen Neutropenien, Anämien und Neutropenien im Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm der VIALE-A Phase III Studie 41,7 %, 27,6 %, bzw. 42,0 %. Zusätzlich kam es in dieser Studie bei 45,9 % der Patienten zu einer Thrombozytopenie, einem hämatologischen Ereignis, das in der Studie ASTX727-07 Phase 2 Teil B nur bei 28,7 % der Patienten auftrat.

2. Patienten der Safety-Population erlitten vorrangig Diarrhö (bei 36,6% der Patienten), Obstipation (bei 35,6 % der Patienten) und Übelkeit (bei 25,7 % der Patienten). Die Ausprägung dieser Ereignisse war jedoch überwiegend mild bis moderat (CTCAE-Grad ≤ 2). Insgesamt traten gastrointestinale Ereignisse tendenziell etwas seltener auf als im Azacitidin+ Venetoclax Behandlungsarm der VIALE-A Phase III Studie (Diarrhö: 41,3 %, Obstipation: 42,7 %, Übelkeit: 43,8 %).

Insgesamt waren die berichteten TEAEs aufgrund des Wirkmechanismus der Studienmedikationen zu erwarten und entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen von HMA und *B-cell lymphoma 2* (BCL-2) Inhibitoren wie Venetoclax.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), die zu Dosisanpassungen oder zum Abbruch der Behandlung führten, lag im erwartbaren Bereich. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs betrug in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B 8,9 %. Demgegenüber brachen innerhalb der VIALE-A Phase III Studie 24,0 % der Patienten im Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm die Therapie aufgrund von UE ab.

Insgesamt traten unter der Behandlung mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale auf. Die im Rahmen der Studien ASTX727-07 und MD

Anderson 2020-1007 beobachteten Todesfälle waren primär auf das Fortschreiten der Erkrankung oder auf typische Komplikationen der AML-Behandlung zurückzuführen. Die Verträglichkeit der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist insgesamt vergleichbar zu einer Behandlung mit parenteraler HMA + Venetoclax.

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

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

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
B	Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AML: Akute Myeloische Leukämie		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist anhand der Studien ASTX727-07 und MD Anderson 2020-1007 aufgrund der Studiendesigns formal nicht möglich. Dem in der oralen Applikationsform begründeten bedeutsamen Nutzen der erstmalig rein oralen Kombinationstherapie aus oralem Decitabin + Venetoclax für Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, wird im Kontext der AMNOG-Nutzenbewertung jedoch nur unzureichend Rechnung getragen: Erstmals können unfitte Patienten eine Therapie erhalten, die es ihnen ermöglicht, bei bestmöglicher Überlebensverlängerung, die ihnen verbleibende Lebenszeit selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen. Der Nutzen

der rein oralen Kombinationstherapie aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax besteht in einer deutlich geringeren Therapiebelastung und erhöhten Praktikabilität für Patienten und ihr Umfeld sowie einer Entlastung des Gesundheitssystems. Diese Aspekte werden im Folgenden weiter ausgeführt.

Der über den individuellen Patientennutzen hinausgehende versorgungsrelevante Mehrwert der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ergibt sich aus den Vorzügen der rein oralen Applikationsform

Das Therapieziel bei Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, ist eine möglichst langanhaltende Krankheitskontrolle und Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität. Dabei geht es nicht nur um die Reduzierung von im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen, sondern auch um die sozioökonomischen Umstände der Patienten und ihre Wünsche bezüglich der gewählten Behandlung. Viele unfitte Patienten mit palliativen Behandlungsoptionen sind aufgrund der invasiven Applikationsform herkömmlicher HMAs verstärkt auf die Hilfe Dritter angewiesen: Die Behandlung kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und bedingt bisher in jedem Behandlungszyklus eine fünf- bis siebentägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung einer herkömmlichen HMA in einer Versorgungseinrichtung. Somit beträgt die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche – je nach subkutan bzw. intravenös verabreichter Therapieoption – zwischen 78 (Decitabin + Venetoclax) und 104 (Azacitidin + Venetoclax) Kontakten pro Jahr. Für Patienten mit *IDH1*-Mutation steigt die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche unter einer Azacitidin + Ivosidenib Kombinationstherapie auf 113 Kontakte im ersten Behandlungsjahr. Demgegenüber bedingt die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax im ersten Behandlungsjahr nur 17 arzneimittelbezogene Arztbesuche (siehe Modul 3.2.2, Tabelle 3-7). Neben einer Reduktion der im Gesundheitssystem anfallenden Kosten für die ambulante Behandlung der Patienten entstehen bei einer rein oralen Kombinationstherapie mit Decitabin /Cedazuridin + Venetoclax und deutlich weniger arzneimittelbezogenen Arztbesuchen zusätzlich geringere indirekte Kosten, etwa für den Transport der Patienten oder durch Produktivitätsausfälle der pflegenden Angehörigen.

Orale Therapien stärken die Selbstbestimmung der Patienten

Die orale Applikationsform einer Krebstherapie wird von Patienten positiv bewertet. Laut einer Übersichtsarbeit zur Patientenpräferenz hinsichtlich oraler und intravenöser Therapien bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen gaben Patienten an, eine orale Applikationsform zu bevorzugen. Als einen der häufigsten Gründe für diese Präferenz nannten die Patienten, dass die Behandlung mit oralen Therapien zu Hause erfolgen kann. Auch eine Patientenpräferenzstudie in der vorliegenden Indikation kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit AML die Möglichkeit einer Behandlung in ihrer häuslichen Umgebung als einen der Hauptvorteile oraler Therapien ansehen. Entsprechend würde ein Großteil der Patienten (95 %) die orale Applikationsform einer parenteralen Verabreichung der gleichen Behandlung (d. h. vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungen) vorziehen.

Die rein orale Therapie fördert den Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität und Selbstbestimmung der Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet

ist. Zusätzlich senkt die Reduktion arzneimittelbezogener Arztbesuche das Risiko nosokomialer Infektionen („Krankenhausinfektionen“), dem Patienten mit AML bei Klinik- und Arztbesuchen ausgesetzt sind. Das Immunsystem von Patienten mit AML ist durch ihre Erkrankung wie auch die Therapie bedeutend geschwächt, sodass nosokomiale Infektionen einen schweren oder tödlichen Verlauf nehmen können.

Da es sich bei Patienten im Anwendungsgebiet von Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax um unfitte Patienten höheren Alters (> 75 Jahre) und/oder mit erheblichen Komorbiditäten handelt, bei denen eine Standard-Induktionschemotherapie nicht mehr möglich ist, begrüßen auch Kliniker das Konzept einer oralen HMA-Gabe. Dies bestätigte die entsprechende Fachgesellschaft (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., DGHO) im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zur Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin am 8. Juli 2024. Mit Decitabin/ Cedazuridin steht unfitten Patienten mit AML seit dem Jahr 2024 eine oral einzunehmende HMA zur Verfügung – bislang jedoch ausschließlich als Monotherapie.

Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ermöglicht Ressourceneinsparungen

Im Zusammenhang mit der Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie ist mit finanziellen Einsparungen gegenüber den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechnen. Die deutliche Reduktion arzneimittelbezogener Arztbesuche führt zu geringeren Kosten aufgrund der Fahrt und des Transports zu einer Versorgungseinrichtung und zu selteneren Produktivitätsausfällen pflegender Angehöriger. Insbesondere das Potenzial behandlungsinduzierte Fahrtkosten deutlich zu reduzieren, entspricht dem politischen Willen diesen von der Finanzkommission Gesundheit identifizierten, stark steigenden Kostenfaktor zu adressieren. Darüber hinaus entlasten rein orale Therapien das Gesundheitswesen angesichts einer reduzierten Arbeitsbelastung des medizinischen Fachpersonals.

Eine italienische Mikro-Kostenstudie bezifferte die je Patient anfallenden Kosten für eine intravenöse Therapie mit Decitabin oder eine orale Therapie mit Decitabin/ Cedazuridin im ersten Behandlungszyklus mit 687 € bzw. 176 € (Kosten im Zusammenhang mit der Applikationsform ohne Arzneimittelkosten). Unter Berücksichtigung weiterer Kostenfaktoren, wie dem Management von Krankenhausinfektionen, betrugen die Kosten je Patient ab dem zweiten Behandlungszyklus mit Decitabin oder Decitabin/ Cedazuridin 577 € bzw. 121 €. Über die gesamte Behandlungsdauer ergab sich je Patient schließlich eine Kostensenkung von 78 % zu Gunsten der oralen Applikationsform.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit der Zulassung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax für unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML erstmals eine rein orale und dem aktuellen Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbare Behandlungsoption besteht. Die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax stellt aufgrund der vorteilhaften oralen Applikationsform somit eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit AML dar, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

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

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

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

Die AML ist eine seltene, genetisch heterogene und rasch fortschreitende aggressive Erkrankung des blutbildenden Systems (Blutkrebs). Sie ist durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Während junge Patienten inzwischen von therapeutischen Fortschritten profitieren, ist die Prognose der über 70- bis 75-jährigen Patienten weiterhin fast unverändert schlecht. Die betroffenen Patienten zeigen zunächst unspezifische Symptome, die auf die Anämie (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe), die Neutropenie (insbesondere bakterielle Infektionen der Lunge, des Rachens und der Haut sowie systemische Mykosen) und die Thrombozytopenie (Petechien, Ekchymosen, Menorrhagien oder Epistaxis) zurückzuführen sind.

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

Die Zielpopulation der Inaqovi®-Indikationserweiterung umfasst erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist und bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist. Patienten sind üblicherweise nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet, wenn aufgrund der hohen Toxizität ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Sterblichkeit besteht. Im Allgemeinen sind dies Patienten > 75 Jahre, Patienten mit relevanten Komorbiditäten und/oder Vorerkrankungen, Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 3) sowie Patienten mit geringen Heilungschancen aufgrund ungünstiger Zytogenetik. Des Weiteren stellt die Ablehnung der Therapie durch den Patienten ein Ausschlusskriterium für eine Standard-Induktionschemotherapie dar. Unfitte Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax nicht möglich ist, befinden sich außerhalb der Zielpopulation.

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

Es besteht ein hoher Bedarf an einer Therapie, die ausschließlich oral verabreicht wird

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus; gut wirksame und daher zu priorisierende Behandlungsoptionen (parenterale HMA + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib [bei *IDH1*-Mutation]) gehen zusätzlich mit einer erheblichen Therapiebelastung einher. Nichtsdestotrotz verbessert sich der Gesundheitszustand der Patienten nur selten derart, dass eine anschließende kurativ intendierte Behandlung möglich wird. Die Behandlung der betroffenen Patienten kann sich über Monate oder Jahre erstrecken. Je nach angewandter Therapie erfordert sie bisher in jedem Behandlungszyklus eine fünf- bis siebentägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung einer HMA in der Versorgungseinrichtung – hieraus resultieren 78–113 arzneimittelbezogene Arztbesuche pro Patient und Jahr (siehe Modul 3, Tabelle 3-7). Die Behandlung unfitter Patienten ist rein palliativ ausgerichtet. Somit besteht das primäre Therapieziel nicht ausschließlich darin das Überleben zu verlängern, sondern die Therapiebelastung auf ein Minimum zu reduzieren und eine möglichst hohe Lebensqualität zu gewähren. In Anbetracht einer hohen Anzahl an arzneimittelbezogenen Arztbesuchen ergibt sich dennoch eine erhebliche Belastung für Patienten, die keine Standard-Induktionschemotherapie bekommen können. Neben körperlichen Beschwerden und Schmerzen im Zusammenhang mit der parenteralen Applikationsform herkömmlicher HMAs führen häufige Fahrten in eine Versorgungseinrichtung zu deutlichen Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie einem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen. Dies kann dazu führen, dass Patienten die Behandlung vorzeitig oder direkt nach Erreichen einer Remission abbrechen. Hierauf folgt oftmals ein rascher Progress der Erkrankung mit einer nur kurzen Überlebensdauer.

Der therapeutische Bedarf an rein oralen und dementsprechend weniger belastenden Kombinationstherapien mit vergleichbarer Wirksamkeit zum aktuellen Therapiestandard ist – insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität – entsprechend hoch.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Decitabin/ Cedazuridin in freier Kombination mit Venetoclax

Die gemeinsame orale Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax verbindet eine gute klinische Wirksamkeit und erwartbare Verträglichkeit der Wirkstoffe mit den Vorzügen der oralen Applikationsform. Die rein orale Therapie verbessert die Selbstbestimmung betroffener Patienten, reduziert das Risiko nosokomialer Infektion und spart Ressourcen im Gesundheitssystem.

Unfitte Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit Venetoclax möglich ist, erhalten dank der Indikationserweiterung von Inaqovi® Zugang zu einer in Bezug auf das Gesamtüberleben, wie auch den Erhalt der Lebensqualität sehr guten palliativen Behandlungsoption. Die orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax kann den aktuellen

Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) ersetzen und reduziert die anwendungsassoziierte Belastung der Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle sowie die Implantation eines Portkatheters zur Verabreichung einer parenteralen Lösung werden vollständig vermieden. Somit entfallen jegliche, damit zusammenhängende Komplikationen und Arztbesuche. Da die Patienten ihre Therapie im häuslichen Umfeld anstatt in einer Versorgungseinrichtung erhalten, reduzieren sich auch die von vielen Patienten beschriebenen Einschränkungen im Alltag und bei sozialen Aktivitäten.

Eine orale Behandlung benötigt im Vergleich zu einer subkutanen oder intravenösen Anwendung nur wenig Vorbereitung und verursacht keine Zusatzkosten (siehe Modul 3, Tabellen 3-22 und 3-24). Es ist zu erwarten, dass die Option einer rein oralen Therapie die Adhärenz verbessern und die Rate der Therapieabbrüche reduzieren wird. Dies gilt insbesondere für Patienten, die zuvor aufgrund ihrer eingeschränkten Mobilität und/oder einer weiten Entfernung zu einer Versorgungseinrichtung sowie finanzieller Abwägungen Schwierigkeiten hatten, das Therapieregime einzuhalten. Unter Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax reduzieren sich die arzneimittelbezogenen, regelmäßigen Arztbesuche pro Patient und Jahr auf 17 Kontakte. Dies entspricht eine Reduktion arzneimittelbezogener Arztbesuche von bis zu 85 % gegenüber aktuellen Primärtherapien für unfitte Patienten mit AML.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Behandlung mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard mit einer deutlich geringeren Therapiebelastung und geringeren Kosten für Patienten, ihr Umfeld und das Gesundheitssystem einhergeht. Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax hat das Potenzial die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zum Therapiestandard länger zu erhalten und die Rate von Therapieabbrüchen zu reduzieren. Patienten, bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist, können erstmalig von einer Therapie profitieren, die es ihnen erlaubt, bei bestmöglicher Überlebensverlängerung, die ihnen verbleibende Lebenszeit deutlich selbstbestimmter und mit weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen zu verbringen.

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

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

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
B	Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	741–1.851
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
B	Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktions-chemo-therapie nicht in Frage kommt	Zusatznutzen nicht belegt	741–1.851
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
B	Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.	123.739,99 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie		

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

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patient engruppe**	**Jahrestherapiekosten[c] pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
B	Kombinations-therapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnos-tizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktions-chemotherapie nicht in Frage kommt.	Decitabin + Venetoclax	Unfitte[b] erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	161.041,67 €
		Azacitidin + Venetoclax	Unfitte[b] erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	120.460,48 €
		Azacitidin + Ivosidenib	Unfitte[b] erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer *IDH1*-Mutation, bei denen eine Kombinations-therapie mit Venetoclax möglich ist	202.082,72 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

c: Die hier dargestellten Kosten ergeben sich aus den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für sonstige GKV-Leistungen (entsprechend Modul 3, Tabelle 3-25)

AML: Akute Myeloische Leukämie; *IDH1*: *Isocitrat-Dehydrogenase-1*

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die hier aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung der oralen Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin stammen aus der Fachinformation mit Stand Juni 2026.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Monotherapie

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

- Während eines Zyklus wird die Substitution mit einem intravenös verabreichten Decitabin-haltigen Arzneimittel nicht empfohlen.

- Eine Prämedikation mit den üblichen Antiemetika vor jeder Dosisgabe zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Bei Patienten, bei denen hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auftreten, ist eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis pro Zyklus in Betracht zu ziehen (siehe „Dosisanpassungen“).

In Kombination mit Venetoclax

Die empfohlene Dosis von Inaqovi® beträgt 1 Tablette einmal täglich an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Zyklen sind alle 28 Tage zu wiederholen. Ein Fortsetzen der Behandlung für mindestens 4 Zyklen wird empfohlen, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität.

- Während eines Zyklus wird die Substitution mit einem intravenös verabreichten Decitabin-haltigen Arzneimittel nicht empfohlen.

- Eine Prämedikation mit den üblichen Antiemetika vor jeder Dosisgabe zur Minimierung von Übelkeit und Erbrechen muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Bei Patienten, bei denen hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten auftreten, ist eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis pro Zyklus in Betracht zu ziehen (siehe „Dosisanpassungen“).

- Bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt werden, kann ein Tumorlysesyndrom (TLS) auftreten. Weitere Informationen entnehmen Sie den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax.

- Informationen zur Dosierung von Venetoclax finden Sie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax.

Versäumte oder erbrochene Dosis

- Versäumt der Patient die Einnahme einer Dosis zum üblichen Zeitpunkt und bemerkt dies innerhalb von 12 Stunden, muss er die versäumte Dosis schnellstmöglich einnehmen und danach den normalen Zeitplan wieder aufnehmen.

- Wenn der Patient eine Dosis um 12 oder mehr Stunden versäumt, muss er warten und die versäumte Dosis am nächsten Tag zur gewohnten Zeit einnehmen und anschließend den Dosierungszeitraum für jede versäumte Dosis um einen Tag verlängern, um 5 Tagesdosen für jeden Zyklus zu erreichen.

- Erbricht sich ein Patient nach der Dosiseinnahme, darf an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Die anschließende Dosis muss zum üblichen Zeitpunkt eingenommen und das Einnahmeschema fortgesetzt werden, ohne dass der Einnahmezeitraum verlängert wird.

Dosisanpassungen

Monotherapie

Hämatologische Nebenwirkungen

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

Wenn keine aktive Erkrankung vorliegt:

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1{,}0 \times 10^9/\,l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/\,l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus, ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.

- Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1{,}0 \times 10^9/\,l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/\,l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus eintritt:

    - Die Behandlung muss um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden UND

    - Der Patient muss die Behandlung an den Tagen 1 bis 4 mit einer verringerten Dosis fortsetzen. Bleibt die Myelosuppression nach einer Dosisverringerung bestehen, sind weitere Dosisverringerungen gemäß der in Tabelle 1-13 aufgeführten Reihenfolge zu erwägen.

    - Je nach klinischer Notwendigkeit bleibt die Dosis bei anschließenden Zyklen gleich oder wird erhöht.

Patienten mit aktiver Erkrankung müssen mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisverringerungen bei Myelosuppression

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

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

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

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

- Kreatinin im Serum bei mindestens 2 mg/ dl

- Bilirubin im Serum bei mindestens dem 2-Fachen der oberen Normgrenze (ONG)

- Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) bei mindestens dem 2-Fachen der ONG

- Aktive oder unkontrollierte Infektion

Dosisanpassungen bei allen anderen Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind gemäß geltender Therapierichtlinien vorzunehmen.

In Kombination mit Venetoclax

Das Blutbild muss bis zum Abklingen der Zytopenien häufig kontrolliert werden. Anpassungen und Aussetzen der Dosis hängen bei Zytopenien vom Remissionsstatus ab. Tag 1 der Inaqovi®-Behandlungszyklen sollte jeweils Tag 1 der Venetoclax-Anwendung entsprechen. In Zyklus 1 kann die Knochenmarksuntersuchung hinsichtlich Ansprechen bereits an Tag 22 durchgeführt werden. Bei ausbleibender Remission (Knochenmarkblasten < 5 %) sollte das Inaqovi®-Dosierungsschema nicht verzögert werden.

Hämatologische Nebenwirkungen

Vor Beginn der Inaqovi®-Behandlung und vor jedem Zyklus muss ein Differentialblutbild erstellt werden und es muss kontrolliert werden, bis sich die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl auf Grad 1 oder 2 gebessert hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Bei Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1{,}0 \times 10^9/\,l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/\,l$) innerhalb von 2 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus, ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen.

- Wenn keine Besserung der hämatologischen Werte (ANC mindestens $1{,}0 \times 10^9/\,l$ und Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/\,l$) innerhalb von 2 Wochen nach erreichter Remission eintritt, muss die Behandlung mit Inaqovi® um bis zu weitere 2 Wochen aufgeschoben werden und eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Inaqovi® pro Zyklus muss gemäß Tabelle 1-14 in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosisverringerungen für Inaqovi® bei Nebenwirkungen

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

Anhaltende schwere Neutropenie und febrile Neutropenie erfordern eine unterstützende Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Dosisanpassungen bei hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Ab Zyklus 3 gelten für Verringerungen der Inaqovi®-Dosis bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen die Anweisungen in Tabelle 1-14. Für Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Venetoclax sind die Anweisungen in der Fachinformation zu Venetoclax einzuhalten.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Im Fall einer Verschlechterung der Leberfunktion sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-*Clearance* [CrCl] ≥ 30 ml/ min/ 1,73 m^2) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Wegen der Möglichkeit einer Zunahme und Verstärkung von Nebenwirkungen müssen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 59 ml/ min/ 1,73 m^2) überwacht werden. Inaqovi® wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/ min/ 1,73 m^2) oder terminaler Nierenerkrankung (CrCl < 15 ml/ min/ 1,73 m^2) nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inaqovi® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Monotherapie und in Kombination mit Venetoclax

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

In Kombination mit Venetoclax

Inaqovi® darf nicht gleichzeitig mit Venetoclax eingenommen werden. Die Anwendung von Inaqovi® und Venetoclax muss in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen, da Venetoclax zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden muss. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Venetoclax.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

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

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

Neutropenie

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

Tumorlysesyndrom

Für Patienten, die Venetoclax einnehmen, sind aufgrund des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) die weitergehenden Informationen in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax zu beachten.

Neutropenie

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung entwickeln, ist Vorsicht geboten. Leberfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei

klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/ min) ist Vorsicht geboten. Nierenfunktionstests müssen vor Therapiebeginn, vor Beginn jedes Behandlungszyklus und bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Kardiale Erkrankungen

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

Differenzierungssyndrom

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

Anwendung von Antiemetika

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

Sonstige Bestandteile

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Inaqovi®

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

Cytidin-Desaminase-Inhibitoren

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

Wirkung von Inaqovi® auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die durch Cytidin-Desaminase verstoffwechselt werden

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

Nahrung

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung von Decitabin und Cedazuridin bei Schwangeren vor. Basierend auf den Ergebnissen aus embryofetalen, tierexperimentellen Studien zur Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) kann Inaqovi® möglicherweise den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der

Fachinformation). Die Anwendung von Inaqovi® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Bevor mit der Behandlung begonnen wird, sollte ein Schwangerschaftstest bei allen Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden. Falls Inaqovi® während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fetus aufzuklären.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

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

Behandlung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sichere Handhabung der Inaqovi® Filmtabletten

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

Entsorgung

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