

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 4B

Kombinationstherapie mit Venetoclax zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.07.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Metaanalysen	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	47
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	62
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	62
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	62
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	63
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	63
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	72
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	73
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	73
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	76
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	85
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	85
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	85
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	86
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	86
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	86
4.6	Referenzliste.....	88
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		91
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		94
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		97
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		97
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		101
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.....	12
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.....	13
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007.....	15
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.....	25
Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax.....	26
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	44
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	60
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	61

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	63
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	63
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	64
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	65
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	67
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	68
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	71
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-32: Charakteristika der Studienpopulationen der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007	75
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007.....	77
Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	85
Tabelle 4-35 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte, kontrollierte Studien mit der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in MEDLINE	92
Tabelle 4-36 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte, kontrollierte Studien mit der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in COCHRANE	93
Tabelle 4-37 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in <i>clinicaltrials.gov</i>	95
Tabelle 4-38 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in <i>EU Clinical Trial Register</i>	95
Tabelle 4-39 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in <i>Clinical Trials Information System</i>	96
Tabelle 4-40 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in <i>Clinical Data</i>	96

Tabelle 4-41 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach RCT in <i>ClinicalTrials.gov</i> , EU-CTR, CTIS und <i>Clinical Data</i>	98
Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	102
Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	105

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute Myeloische Leukämie
AML-pCT	<i>AML post cytotoxic therapy</i> (AML nach zytotoxischer Therapie)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BCL-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	<i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission)
CRh	Komplette Remission mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes
CSR	<i>Clinical study report</i> (Studienbericht)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
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	<i>Frontline Treatment</i> (erste Behandlung einer Erkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des 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
HMA	<i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz)
IDH1	<i>Isocitrat-Dehydrogenase-1</i>
IRC	<i>Independent Review Committee</i> (unabhängiges Bewertungskomitee)
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MPN	Myeloproliferatives Syndrom
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NB	Nicht berichtet
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>
r/r	Rezidiert/refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomised Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Erwachsene Patienten mit einer neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt, können seit dem 19.06.2026 mit der Fixkombination der Wirkstoffe Decitabin und Cedazuridin (Handelsname: Inaqovi®) in freier Kombination mit Venetoclax behandelt werden [1]. Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Fragestellung lautet dementsprechend:

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax und Azacitidin + Ivosidenib (nur für Patienten mit *Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation*, kurz: *IDH1-Mutation*) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) fest [2].

Die Zulassung der Inaqovi®-Indikationserweiterung beruht auf der Phase I/II Studie ASTX727-07, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Interventionsstudie, deren primäres Ziel es war, die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zu evaluieren. Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen wurden nicht festgestellt. Ferner kam es zu keinen Abweichungen gegenüber den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Therapien. Somit verbindet die Kombination von Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) mit Venetoclax 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.

Datenquellen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Nutzenbewertung der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax sind Studien relevant, in denen diese Kombinationstherapie im Vergleich zu Azacitidin bzw. Decitabin + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib (für Patienten mit *IDH1*-Mutation) untersucht wird. Hierbei werden Studien von höchster Evidenzstufe (*randomised controlled trial*, RCT) und niedrigem Verzerrungspotenzial herangezogen. Die ausführlichen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 definiert.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin definiert [1].
E2	Intervention	Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax gemäß Fachinformationen	Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation [1].
E3	Komparator	HMA (Decitabin oder Azacitidin) + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib gemäß der Fachinformationen	Der G-BA hat im vorliegenden AWG die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax und Azacitidin + Ivosidenib (für Patienten mit <i>IDH1</i> -Mutation) als zVT benannt [2].
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wurde berichtet	Vgl. 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA.
E5	Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte Studien	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA)).
E6	Studiendauer	Mindestens 4 Zyklen á 28 Tage	Studien in der Onkologie sind in der Regel ereignisgesteuert, weswegen Studiendauern variieren. Hier wird als Studiendauer die Mindestanwendungsdauer der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin gemäß der Zulassung definiert [1].

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E7	Ergebnisdarstellung	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern auf Deutsch oder Englisch	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin.
AML: Akute Myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: <i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz); <i>IDH-1</i> : <i>Isocitrat-Dehydrogenase-1</i> ; RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie); VerFO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Ausschlusskriterien (A)		
A1	Population	Andere Indikation als E1, Patienten mit AML < 18 Jahre, Patienten mit rezidivierter/refraktärer AML; Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist
A2	Intervention	Andere Intervention als E2, Dosierung oder Applikation entspricht nicht den Fachinformationen
A3	Komparator	Andere Wirkstoffe als E3
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studiendesign	Anderes Studiendesign als E5
A6	Studiendauer	Kürzere Studiendauer als E6
A7	Ergebnisdarstellung	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
AML: Akute Myeloische Leukämie		

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

Für die orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax liegen im für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur zwei einarmige Studien vor: Zum einen eine multizentrische, offene Phase I/II Studie (ASTX727-07) und zum anderen eine Phase II Studie des MD Anderson Cancer Centers (MD Anderson 2020-1007). Keine der beiden Studien entspricht den Einschlusskriterien für RCTs, sodass auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft in Abschnitt 4.2 verzichtet wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt im Anwendungsgebiet keine nutzenbewertungsrelevante Studie für Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax vor. Auf die detaillierte Beschreibung von nicht nutzenbewertungsrelevanten Studien und der Präsentation ihrer Studienergebnisse zu Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax wird entsprechend verzichtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V bzw. die Quantifizierung des Zusatznutzens der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist anhand der einarmigen Studien ASTX727-07 und MD Anderson 2020-1007 aufgrund der Studiendesigns formal nicht möglich. 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 diesem Nutzen-dossier 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 AML und 2) Patienten mit einer rezidierten oder refraktären 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 hypomethylierenden Substanz (*hypomethylating agent*, 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. Eine Synthese der Studiendesigns und Patientencharakteristika der Studien ASTX727-07 und MD Anderson 2020-1007 findet sich in Abschnitt 4.4.1. Die Ergebnisse beider Studien verdeutlichen die gute klinische Wirksamkeit und erwartbare Verträglichkeit der gemeinsamen oralen Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax (Abschnitt 4.4.2).

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Tabelle 4-3: 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
<i>Dauer der CR^e</i>			
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
<i>Dauer der CR + CRh^e</i>			
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			
<i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i>			
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
<p>a: Diese Patientenkohorte ist identisch zur Safety-Population.</p> <p>b: Die reduzierte FT-Kohorte umfasst unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML ohne vorangegangene HMA-Behandlung aufgrund einer MDS oder MPN.</p> <p>c: Die FT-Kohorte und die r/r-Kohorte bilden zusammen das gesamte Patientenkollektiv der MD Anderson 2020-1007 Studie.</p> <p>d: Angaben entsprechend Prüfarztauswertung.</p> <p>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.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; CR: <i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission); CRh: Komplette Remission mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FT: <i>Frontline Treatment</i> (erste Behandlung einer Erkrankung); IRC: <i>Independent Review Committee</i> (unabhängiges Bewertungskomitee); KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; NB: Nicht berichtet; r/r: Rezidiert/refraktär; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Entsprechend [3, 4]</p>			

Mortalität – Gesamtüberleben

Die Überlebensdauer der Patienten in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B betrug im Median 15,51 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) [5]. 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 [6]. 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] [4]. 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 [3, 4, 6].

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 Ansprechrates 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]) [5].

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 [3]. 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 [3-5].

² Die Angaben zum Medianalter und zum ECOG-PS beziehen sich auf den Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm der VIALE-A Phase III Studie [6].

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax entsprach 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 [3]. 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 erlitten 83,0 % der Patienten [6]. Die Anzahl der in der Studie 2020-1007 am MD Anderson Cancer Center im gesamten Studienkollektiv erfassten TEAEs war tendenziell niedriger [4].

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) [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 % [6]. Zusätzlich kam es in dieser Studie bei 45,9 % der Patienten zu einer Thrombozytopenie, einem hämatologischen Ereignis, das in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B nur bei 28,7 % der Patienten auftrat [3, 6].
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 %) [6].

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 [1, 5, 7, 8].

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), die zu Dosisanpassungen oder zum Abbruch der Behandlung führten, lag im erwartbaren Bereich [3, 6]. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs betrug in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B 8,9 % [3]. Demgegenüber brachen innerhalb der VIALE-A Phase III Studie 24,0 % der Patienten im Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm die Therapie aufgrund von UE ab [6].

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 [3, 4]. Die Verträglichkeit der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist insgesamt vergleichbar zu einer Behandlung mit parenteraler HMA + Venetoclax.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTX727-07 wurde an insgesamt 32 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt, darunter an sechs Zentren in Spanien. Die spanischen Zentren rekrutierten insgesamt ein Drittel der im zulassungsrelevanten Teil der Studie (Phase II Teil B) behandelten Patienten (33 von 101). Die Studie MD Anderson 2020-1007 wurde am MD Anderson Cancer Center in den USA (Houston, Texas) durchgeführt. Basierend auf der verfügbaren europäischen und internationalen Literatur zur Klassifikation, Diagnose und Therapie der AML bestehen keine Unterschiede in der Behandlung von neu diagnostizierten Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist [9-12]. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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-Induktionstherapie 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 [10, 13]. Viele unfitte Patienten mit palliativen Behandlungsoptionen sind aufgrund der invasiven Applikationsform herkömmlicher HMAs verstärkt auf die Hilfe Dritter angewiesen. Neben den in Versorgungseinrichtungen anfallenden Kosten für die überwiegend ambulante Behandlung der Patienten entstehen somit weitere indirekte Kosten und Belastungen, etwa für den Transport der Patienten oder durch Produktivitätsausfälle der pflegenden Angehörigen [14-17].

Die Therapiebelastung der bisherigen Therapieoptionen ist hoch

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus; gut wirksame und im palliativen Setting zu priorisierende Behandlungsoptionen (parenterale HMA + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib [bei *IDH1*-Mutation]) gehen zusätzlich mit einer erheblichen Therapiebelastung einher. Die Palliativbehandlung kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und bedingt in jedem Behandlungszyklus eine fünf- bis siebentägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung einer herkömmlichen HMA in einer Versorgungseinrichtung [7, 8]. Somit beträgt die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche – je nach Therapieoption – zwischen 78 und 113 pro Jahr (siehe Modul 3.2.2, Tabelle 3-7).

Die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche schränkt die Lebensqualität und den Alltag betroffener Patienten stark ein, insbesondere wenn sich die Versorgungseinrichtung weit vom Wohnort entfernt befindet und die Anfahrt viel Zeit in Anspruch nimmt [16, 18]. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren ist die AML eine Erkrankung des hohen Alters, sodass altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen die Einhaltung des Therapie-regimes zusätzlich erschweren [13, 19, 20]. So sind ältere unfitte Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil. Entsprechend sind viele Patienten verstärkt auf Unterstützung durch das eigene soziale Netzwerk und insbesondere auch professionelle Hilfe angewiesen.

Behandlungsbedingte Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie altersbedingte Einschränkungen können 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 [18]. Der therapeutische Bedarf an rein oralen und dementsprechend weniger belastenden Kombinationstherapien mit zum aktuellen Therapiestandard vergleichbarer Wirksamkeit ist – insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität – entsprechend hoch [14, 21].

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. [22]. 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 würden nahezu alle Patienten (95 %) die orale Applikationsform einer parenteralen Verabreichung der gleichen Behandlung (d. h. vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungen) vorziehen [15]. Im Kontext der Palliativversorgung unfitter Patienten mit neu diagnostizierter AML stehen neben einer Verlängerung der Lebenszeit insbesondere der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität und Selbstbestimmung im Fokus der Behandlung. Entsprechend sollte die Wahl einer passenden Therapieoption stets den Patientenwillen widerspiegeln.

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-Induktionstherapie 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 [14]. Mit Decitabin/ Cedazuridin steht unfitten Patienten mit AML seit dem Jahr 2024 eine oral einzunehmende HMA zur Verfügung – bislang jedoch ausschließlich als Monotherapie [1].

Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax deckt den hohen therapeutischen Bedarf

Die orale Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie kann den aktuellen Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) ersetzen und reduziert die therapieassoziierte Belastung der Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle sowie die Implantation eines Portkatheters zur Verabreichung einer parenteralen Lösung werden vollständig vermieden. In diesem Zusammenhang entfallen jegliche Komplikationen und zusätzliche 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 bietet gegenüber einer subkutanen oder intravenösen Anwendung auch ökonomische Vorteile. Entsprechend der in Modul 3 dargestellten zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen kommt es im Zusammenhang mit der Verabreichung einer parenteralen HMA-Therapie zu zusätzlichen Kosten von bis zu 9.100 € pro Patient und Jahr (siehe Tabellen 3-22 und 3-24 in Modul 3). Diese Kosten entfallen bei der Verabreichung der oralen Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie, welche innerhalb weniger Sekunden eingenommen werden kann.

Im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard verringert die orale Behandlung die Anzahl an arzneimittelbezogenen Arztbesuchen und senkt somit das Infektionsrisiko per se immungeschwächter Patienten. Statt wie bislang fünf bis sieben arzneimittelbezogene Arztbesuche je Behandlungszyklus ($\cong$ 78–104 im Jahr) bedarf die orale Kombinationstherapie mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax im Behandlungsverlauf nur eines Arztbesuches je Zyklus. Die Aufdosierung von Venetoclax erfolgt im ersten Behandlungszyklus unter ärztlicher Kontrolle, sodass Patienten zu Beginn ihrer Behandlung an insgesamt fünf Tagen in einer Versorgungseinrichtung versorgt werden [5]. Dennoch ergeben sich im ersten Behandlungsjahr lediglich 17 arzneimittelbezogene Arztbesuche. Von der rein oralen Kombinationstherapie profitieren in besonderem Maße Patienten, die zuvor aufgrund ihrer eingeschränkten Mobilität und/oder einer weiten Entfernung zu einer Versorgungseinrichtung Schwierigkeiten hatten, das herkömmliche Therapieregime einzuhalten. Die Option einer rein oralen Therapie hat das Potential die Rate der Therapieabbrüche zu reduzieren, sowie die Therapieadhärenz insgesamt zu verbessern.

Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ermöglicht Ressourceneinsparungen

Im Zusammenhang mit der Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie ist mit finanziellen Einsparungen 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 [14, 15]. 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 [23].

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 [23].

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Mit der Zulassung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) + Venetoclax existiert für Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, erstmals eine rein orale und dem aktuellen Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbare Behandlungsoption. In der Studie ASTX727-07 wurden keine Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen Decitabin/ Cedazuridin und Venetoclax beobachtet [3]. Die Ergebnisse der Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 unterstützen die guten klinischen Ergebnisse der Studie ASTX727-07.

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns beider Studien sowie der bekannten Limitationen historischer Vergleiche lässt sich formal jedoch kein Zusatznutzen ableiten. Der faktische Nutzen der rein oralen Kombinationstherapie aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax besteht in einer deutlich geringeren Therapiebelastung und erhöhter Praktikabilität für Patienten und ihr Umfeld, sowie einer Entlastung des Gesundheitssystems. 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. 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-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Decitabin/ Cedazuridin (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 [1]. Im

vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax bewertet, welche für die Behandlung von Patienten im genannten Anwendungsgebiet zugelassen ist.

Dementsprechend lässt sich die folgende Fragestellung für das Dossier formulieren:

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

Patientenpopulation

Die Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax ist indiziert als Kombinationstherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt und bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention umfasst die Behandlung mit der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax entsprechend der jeweiligen Fachinformation [1, 5]. Die Verabreichung von Decitabin/ Cedazuridin erfolgt oral an fünf aufeinanderfolgenden Tagen zu Beginn jedes Behandlungszyklus, wobei ein Behandlungszyklus 28 Tage umfasst. Venetoclax wird ab Behandlungsbeginn täglich oral eingenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch am 29. Januar 2026 die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax sowie Azacitidin + Ivosidenib (für Patienten mit *IDH1*-Mutation) fest [2]. Die Otsuka Pharma GmbH (nachfolgend Otsuka) folgt der Festlegung des G-BA (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2)

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studientypen

RCTs gelten aufgrund ihrer methodischen Robustheit als Goldstandard für die Evaluation medizinischer Interventionen. Sofern sie methodisch adäquat und in Übereinstimmung mit der spezifischen Fragestellung durchgeführt werden, liefern RCTs die zuverlässigsten Ergebnisse und sollten für die Zusatznutzenbewertung primär herangezogen werden.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) in Kombination mit Venetoclax zeigt ein klares positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, erlaubt jedoch keinen formalen Nachweis eines Zusatznutzens gemäß AMNOG-Kriterien. Der über den individuellen Patientennutzen hinausgehende versorgungsrelevante Mehrwert der rein oralen Therapie –

insbesondere für unfitte Patienten, ihre Angehörigen sowie für ambulante und stationäre Versorgungseinrichtungen – findet im aktuellen AMNOG-Bewertungsrahmen keine adäquate Berücksichtigung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin definiert [1].

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E2	Intervention	Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax gemäß Fachinformationen	Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformationen [1].
E3	Komparator	HMA (Decitabin oder Azacitidin) + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib gemäß der Fachinformationen	Der G-BA hat im vorliegenden AWG die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax und Azacitidin + Ivosidenib (für Patienten mit <i>IDH1</i> -Mutation) als zVT benannt [2].
E4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wurde berichtet	Vgl. 5. Kapitel § 3 der VerfO des G-BA.
E5	Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte Studien	RCTs bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit (Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA)).
E6	Studiendauer	Mindestens 4 Zyklen á 28 Tage	Studien in der Onkologie sind in der Regel ereignisgesteuert, weswegen Studiendauern variieren. Hier wird als Studiendauer die Mindestanwendungsdauer der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin gemäß der Zulassung definiert [1].
E7	Ergebnisdarstellung	Studienbericht, Volltextpublikation in Fachjournal oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern auf Deutsch oder Englisch	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin

AML: Akute Myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: Hypomethylating agent (hypomethylierende Substanz); *IDH-1*: *Isocitrat-Dehydrogenase-1*; RCT: *Randomised controlled trial* (randomisierte, kontrollierte Studie); VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Ausschlusskriterien (A)		
A1	Population	Andere Indikation als E1, Patienten mit AML < 18 Jahre, Patienten mit rezidivierter/refraktärer AML, Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist
A2	Intervention	Andere Intervention als E2, Dosierung oder Applikation entspricht nicht den Fachinformationen
A3	Komparator	Andere Wirkstoffe als E3
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studiendesign	Anderes Studiendesign als E5
A6	Studiendauer	Kürzere Studiendauer als E6

Ausschlusskriterien (A)		
A7	Ergebnisdarstellung	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
AML: Akute Myeloische Leukämie; RCT: <i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte, kontrollierte Studie)		

Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Population (Ein- und Ausschlusskriterium 1)

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

Intervention (Ein- und Ausschlusskriterium 2)

In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, in denen in mindestens einem Studienarm die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax gemäß der jeweiligen Fachinformation angewendet wurde. Die Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin enthält 35 mg Decitabin und 100 mg Cedazuridin und wird oral als Filmtablette an fünf aufeinanderfolgenden Tagen zu Beginn jedes Behandlungszyklus verabreicht. Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage. Venetoclax wird täglich oral als Filmtablette verabreicht. An Tag 1 der Behandlung werden 100 mg Venetoclax gegeben, an Tag 2 200 mg und ab Tag 3 400 mg Venetoclax [5].

Komparator (Ein- und Ausschlusskriterium 3)

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kombinationstherapien Decitabin + Venetoclax, Azacitidin + Venetoclax sowie Azacitidin + Ivosidenib (für Patienten mit *IDH1*-Mutation) festgelegt [2]. Es werden dementsprechend nur RCTs berücksichtigt, in denen die in Tabelle 4-4 aufgeführten Wirkstoffe als Komparator eingesetzt wurden.

Endpunkte (Ein- und Ausschlusskriterium 4)

Die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studiendesign (Ein- und Ausschlusskriterium 5)

Für die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax werden RCTs mit den unter Einschlusskriterium E3 aufgelisteten Komparatoren gesucht.

Studiendauer (Ein- und Ausschlusskriterium 6)

Gemäß Zulassung soll die Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin über mindestens vier Zyklen á 28 Tage angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus kann gegebenenfalls erst nach

dieser Zeit ein Ansprechen festgestellt werden [1]. Es werden daher nur Studien berücksichtigt, in denen die Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin über mindestens vier Zyklen verabreicht wird.

Ergebnisdarstellung (Ein- und Ausschlusskriterium 7)

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt

4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in der Datenbank MEDLINE und im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet. Für MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong et al. verwendet [24]. Für jede Recherche wurde eine für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie entwickelt. Eine Einschränkung bzgl. der Jahreszahl wurde nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und das Datum der jeweiligen Suche sind in Anhang 4-A beschrieben und die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken wurden Studienregister nach relevanten RCTs mit der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax durchsucht.

Die Studienregistersuche wurde in den folgenden Registern durchgeführt: ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und dem Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>). Zusätzlich erfolgte eine Suche im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA], <https://clinicaldata.ema.europa.eu>).

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Auf der Webseite des G-BA erfolgte eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig als relevant identifiziert wurden. Es wurde gemeinsam nach den Suchbegriffen „Decitabin/ Cedazuridin“ und „Venetoclax“ gesucht. Sowohl Decitabin/ Cedazuridin als auch Venetoclax wurden in der vorliegenden Indikation bereits nutzenbewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Für die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax liegen im für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet keine nutzenbewertungsrelevanten Studien vor.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ beziehungsweise STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{8,9} in Erwägung gezogen werden.

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

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

⁸ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁹ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{11, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

¹⁰ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹³ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹⁴ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁵.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁶ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁷.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{18, 19, 20}

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

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

Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁷ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

²⁰ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
placebokontrolliert					
Nicht zutreffend					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)					
Nicht zutreffend					
einarmige Studien					
ASTX727-07 (NCT 04657081)	ja	ja ^a	laufend	<u>Studiendauer:</u> seit 09.02.2021 <u>Datenschnitte:</u> 17.07.2024 (Phase I) 30.09.2024 (Phase II)	<u>Phase I:</u> Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax (beides oral) <u>Phase II Teil A:</u> Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax (beides oral) <u>Phase II Teil B:</u> Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax (beides oral gemäß Fachinformation)
MD Anderson 2020-1007 ^b (NCT 04746235)	nein	ja ^c	laufend ^d	<u>Studiendauer:</u> seit 22.02.2021 <u>Datenschnitte:</u> 22.09.2023	<u>Intervention:</u> Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax (beides oral gemäß Fachinformation)
a: Sponsor der Studie ist das Unternehmen Taiho Oncology, Inc., Teil der Otsuka Holding Co., Ltd. b: Auf den Studienbericht kann seitens Otsuka nicht zugegriffen werden. c: Taiho Oncology, Inc. (Teil der Otsuka Holding Co., Ltd.) und Astex Pharmaceuticals, Inc. (Taiho Oncology, Inc. Tochtergesellschaft) sind an der Studie finanziell beteiligt. d: Der letzte Patient wurde am 18.09.2023 in die Studie eingeschlossen [4].					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-6 sind auf dem Stand vom 23.04.2026.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCTs des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert. Für das zu bewertende Arzneimittel liegen die zulassungsrelevante Phase I/II Studie ASTX727-07 und die von Taiho Oncology, Inc. und Astex Pharmaceuticals, Inc.²¹ unterstützte einarmige Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 vor. Das klinische Entwicklungsprogramm von Inaqovi® (Decitabin/ Cedazuridin) in Kombination mit Venetoclax zeigt ein klares positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Der Nachweis eines Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V ist aufgrund der einarmigen, offenen Studiendesigns der genannten Studien formal jedoch nicht möglich. Der über den individuellen Patientennutzen hinausgehende versorgungsrelevante Mehrwert der rein oralen Therapie – insbesondere für unfitte Patienten, ihre Angehörigen sowie für ambulante und stationäre Versorgungseinrichtungen – findet im aktuellen AMNOG-Bewertungsrahmen keine adäquate Berücksichtigung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTX727-07	Es handelt sich um eine einarmige offene Phase I/II Studie (Evidenzstufe IV), die entsprechend den Anforderungen des G-BA nicht nutzenbewertungsrelevant ist.
MD Anderson 2020-1007	Es handelt sich um eine einarmige offene Phase II Studie (Evidenzstufe IV), die entsprechend den Anforderungen des G-BA nicht nutzenbewertungsrelevant ist.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von

²¹ 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.

Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche durchsucht: MEDLINE und das *Cochrane Central Register of Clinical Trials*. Die Suche wurde am 23.04.2026 entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Suchkriterien durchgeführt.

Es wurden insgesamt 9 Treffer identifiziert. Duplikate lagen nicht vor, sodass 9 eindeutige Treffer verblieben. Zwei unabhängige Reviewer wählten die relevanten Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien aus. Dabei wurden vier Treffer in Studienregistern nicht berücksichtigt, da diese über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.1.1.3). Es wurden keine relevanten Studien identifiziert (Abbildung 4-1).

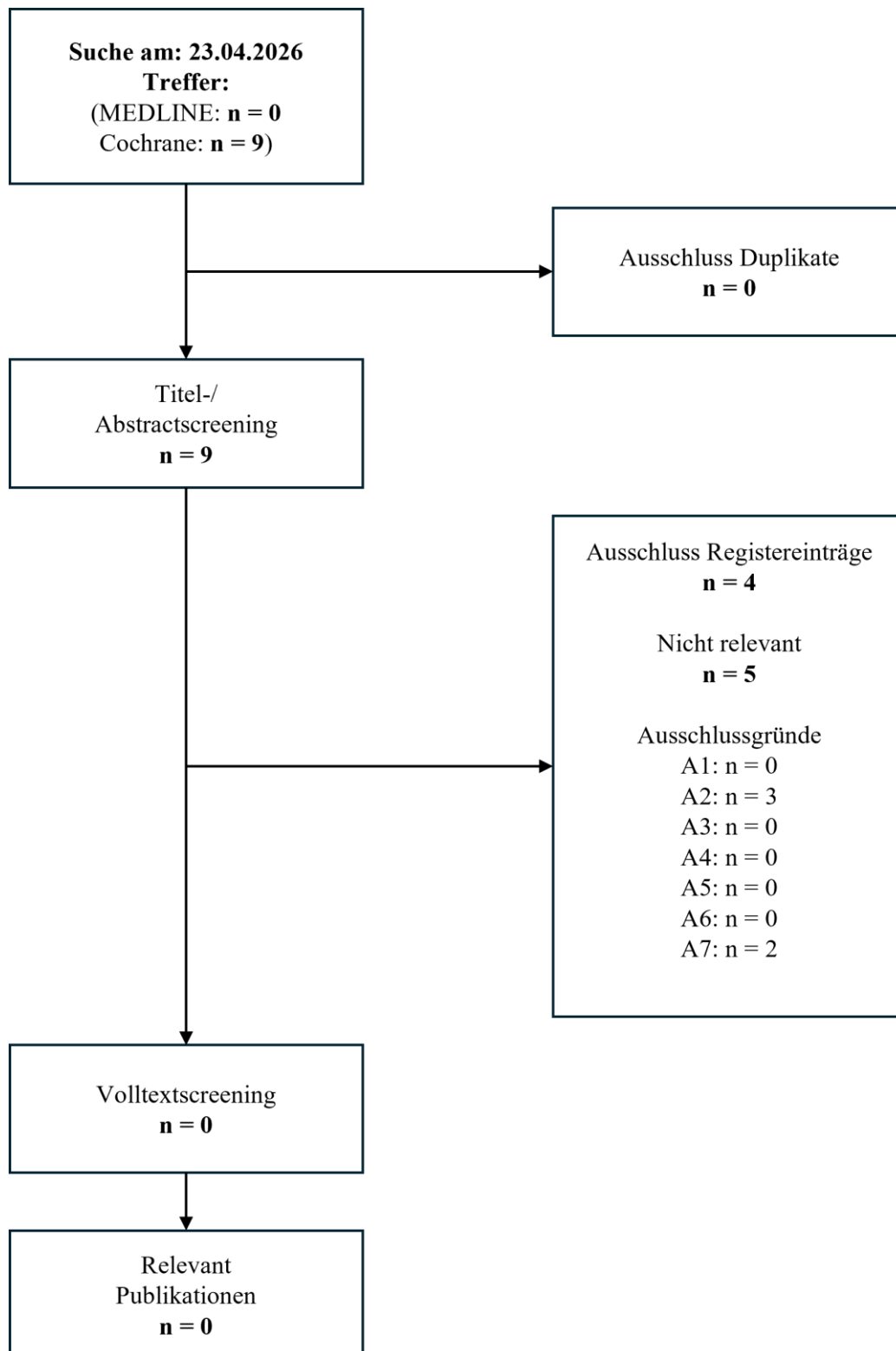


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet identifiziert, die die Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 erfüllen.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Die Suche erfolgte am 23.04.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6)

und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Webseite des G-BA finden sich zu den Suchbegriffen „Decitabin/ Cedazuridin“ und „Venetoclax“ die folgenden drei Verfahren:

- D-1030: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie) [25]
- D-1038: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, *FLT3-ITD*-positiv) [26]
- D-991: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: akute myeloische Leukämie (AML), *FLT3*-Mutation) [27]

Jedoch enthält keines der genannten Verfahren Studienergebnisse zur klinischen Erprobung der Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie. Somit konnten auf der Internetseite G-BA keine relevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert werden. Die Suche erfolgte am 23.04.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von

standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse

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

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

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

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

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Gegenstand der Nutzenbewertung der Inaqovi®-Indikationserweiterung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax gegenüber der zVT. Zur Bewertung des Zusatznutzens konnte in Abschnitt 4.3.1.1 keine relevante RCT identifiziert werden. Die bestverfügbare Evidenz für Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Phase I/II Studie ASTX727-07 und die Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 dar. Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns erfüllen diese Studien jedoch nicht die formalen Anforderungen des G-BA an die Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens. 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.²² unterstützte Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 unter 4.4.2 als bestverfügbare Evidenz zusammengefasst.

Die gemeinsame Gabe der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax kombiniert eine gute klinische Wirksamkeit und erwartbare Verträglichkeit mit den Vorzügen der oralen Applikationsform. Die rein orale Therapie verbessert die Selbstbestimmung betroffener Patienten, reduziert das Risiko nosokomialer Infektion und spart Ressourcen. Auch wenn die vorliegende Evidenz eine Quantifizierung des Zusatznutzens formal nicht zulässt, so unterstreichen die dargestellten Ergebnisse dennoch den Nutzen der erstmalig rein oralen Kombinationstherapie aus oralem Decitabin + Venetoclax für Patienten und ihr Umfeld, wie auch das Gesundheitssystem.

Beschreibung der Studie ASTX727-07

Die multizentrische, einarmige, offene Phase I/II Studie ASTX727-07 untersuchte die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Pharmakokinetik der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) bei kombinierter Gabe mit Venetoclax in der Behandlung unfitter Patienten mit einer neu diagnostizierten AML. Patienten wurden als unfit eingestuft, sofern sie ein Mindestalter von 75 Jahren erreicht hatten und/oder aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet waren. Patienten mit unter anderem einem sehr schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS $\geq$ 4) oder einer vorangegangenen Venetoclax- oder HMA-basierten Therapie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen [28]. Die Studie

²² 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.

ASTX727-07 wurde an insgesamt 32 Zentren in den USA, in Kanada und in Spanien durchgeführt und gliederte sich in die folgenden Studienabschnitte:

- eine Phase I Pharmakokinetik Studie zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zwischen Decitabin/ Cedazuridin und Venetoclax,
- Teil A der Phase II Studie zur weiterführenden Untersuchung von Wechselwirkungen, wie auch der Beurteilung der Wirksamkeit der neuen Kombinationstherapie,
- und den zulassungsbegründenden Teil B der Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie.

In Phase II Teil B wurde als primärer Endpunkt die Rate kompletter Remissionen erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden zudem Daten zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Verträglichkeit, sowie weitere Endpunkte zum Ansprechen ausgewertet. Dieser Studienabschnitt umfasste 101 Patienten²³ (Medianalter 78 Jahre; 6,9 % mit AML nach zytotoxischer Therapie [*AML post cytotoxic therapy*, AML-pCT]; siehe Patientencharakteristika in Tabelle 4-32), die bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, einer inakzeptablen Toxizität oder dem Ausscheiden aus der Studie fachinformationskonform mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax behandelt wurden [1, 3, 8]. Eine Verzögerung des folgenden Behandlungszyklus und Dosisreduktionen aufgrund hämatologischer Toxizität waren ab dem zweiten Behandlungszyklus zulässig [28]. Der in Tabelle 4-33 in Auszügen dargestellte Datenschnitt der Phase II Studie erfolgte am 30. September 2024 [3]. Die Ergebnisse aller Studienabschnitte sind dem Studienbericht (*Clinical study report*, CSR) in Modul 5 zu entnehmen.

Beschreibung der Studie MD Anderson 2020-1007

Die Studie MD Anderson 2020-1007 wurde als einarmige offene Phase II Studie am MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) in den USA durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie untersuchte die texanische Krebsklinik die Wirksamkeit und die Sicherheit von Decitabin/ Cedazuridin bei kombinierter Gabe mit Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML [4]. Die Dosierung der genannten Wirkstoffe erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation [1, 5]. Eine Studienteilnahme war entsprechend den folgenden Kriterien möglich:

- Patienten mit neu diagnostizierter AML, die aufgrund ihres Alters (≥ 75 Jahre), ihres Allgemeinzustands (ECOG-PS von 2–3) oder relevanter Komorbiditäten nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind (als FT-Kohorte bezeichnet).
- Erwachsene Patienten mit einer rezidierten oder refraktären AML und einem ECOG-PS ≤ 2 (als r/r-Kohorte bezeichnet).

²³ Definiert als *All Treated Population* (entspricht auch der Safety-Population)

Die FT-Kohorte umfasste 49 Patienten (Medianalter 80 Jahre; siehe Patientencharakteristika in Tabelle 4-32) von denen 10 Patienten in der Vergangenheit bereits aufgrund eines MDS oder einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) eine HMA-basierte Therapie erhalten hatten. Patienten dieser Subpopulation haben vor dem Hintergrund aktuell verfügbarer Therapien eine schlechte Prognose und waren von einer Teilnahme an der Studie ASTX727-07 ausgeschlossen. Zur besseren Vergleichbarkeit der in Abschnitt 4.4.2 zusammengefassten klinischen Ergebnisse der Studien ASTX727-07 und MD Anderson 2020-1007 wird die FT-Kohorte unter Ausschluss dieser 10 Patienten als reduzierte FT-Kohorte definiert. Die reduzierte FT-Kohorte der Studie MD Anderson 2020-1007 umfasste neben 32 Patienten ohne vorangegangene zytotoxische Therapie auch 7 Patienten mit AML-pCT – das entspricht einem Anteil von 17,9 % (7/39).

Die Behandlung der Studienteilnehmer erfolgte bis zum Auftreten einer relevanten Begleiterkrankung, einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, die eine Fortführung der Therapie nicht mehr zuließ, oder bis zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie. Der in Auszügen in Tabelle 4-33 dargestellte Datenschnitt erfolgte am 22. September 2023 [4, 29].

Tabelle 4-32: Charakteristika der Studienpopulationen der Studien ASTX727-07 Phase II Teil B und MD Anderson 2020-1007

Merkmal	ASTX727-07 Phase II Teil B N = 101 (All Treated Population)	MD Anderson 2020-1007 N = 49 (FT-Kohorte)	MD Anderson 2020-1007 N = 13 (r/r-Kohorte)
Demografische Charakteristika			
Medianalter (Jahre), (Min; Max)	78,0 (63; 88)	80 (76; 82)	72 (61; 73)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	61 (60,4)	32 (65,3)	4 (30,8)
Weiblich	40 (39,6)	17 (34,7)	9 (69,2)
Ethnische Herkunft, n (%)			
Weiß	81 (80,2)	45 (91,8)	8 (61,5)
Asiatisch	7 (6,9)	1 (2,0)	1 (7,7)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (3,0)	2 (4,1)	2 (15,4)
Andere, nicht berichtet oder nicht bekannt	10 (9,9)	1 (2,0)	2 (15,4)

Merkmal	ASTX727-07 Phase II Teil B N = 101 (All Treated Population)	MD Anderson 2020-1007 N = 49 (FT-Kohorte)	MD Anderson 2020-1007 N = 13 (r/r-Kohorte)
Krankheitsbezogene Charakteristika			
AML-Klassifikation, n (%)			
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien	14 (13,9)	NB	NB
AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen	57 (56,4)	NB	NB
AML nach vorangegangenem MDS oder einer MPN	NB	21 (42,9) ^a	3 (23,1) ^a
AML-pCT	7 (6,9)	7 (14,3)	3 (23,1)
AML, nicht anderweitig spezifiziert oder nicht berichtet	23 (22,8)	21 (42,9)	7 (53,8)
Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%)			
Ja	15 (14,9)	17 (34,7) ^b	5 (38,5) ^c
Nein	86 (85,1)	32 (65,3)	8 (61,5)
ECOG-PS, n (%)			
0	27 (26,7)	3 (6,1)	1 (7,7)
1	51 (50,5)	23 (46,9)	7 (53,8)
2	19 (18,8)	22 (44,9)	5 (38,5)
>2	3 (3,0)	1 (2,1)	NB
Fehlt	1 (1,0)	NB	NB
<p>a: Dies umfasst Patienten mit und ohne vorangegangene Behandlung eines MDS oder einer MPN.</p> <p>b: Dies umfasst 10 Patienten mit AML nach einer vorangegangenen MDS-Behandlung mit einer HMA sowie 7 Patienten mit einer AML-pCT.</p> <p>c: Dies umfasst 2 Patienten mit AML nach einer vorangegangenen MDS-Behandlung mit einer HMA sowie 3 Patienten mit einer AML-pCT.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; AML-pCT: AML post cytotoxic therapy (AML nach zytotoxischer Therapie); ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score</i>; FT: <i>Frontline Treatment</i> (erste Behandlung einer Erkrankung); HMA: <i>Hypomethylating agent</i> (hypomethylierende Substanz); MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; NB: Nicht berichtet; r/r: rezidiert/refraktär</p> <p>Entsprechend [3, 4]</p>			

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Tabelle 4-33: 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

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	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
Morbidität			
Ansprechen			
<i>Bestes Ansprechen</i>			
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
<i>Zusammengesetztes Ansprechen</i>			
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
<i>Mediane Zeit bis zum Ansprechen</i>			
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
<i>Dauer der CR^e</i>			
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
<i>Dauer der CR + CRh^e</i>			
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

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	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
Verträglichkeit			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse			
Jegliche TEAE, n (%)	100 (99,0)	NB	51 (82,2)
Schwere TEAE (CTCAE ≥ 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
<p>a: Diese Patientenkohorte ist identisch zur Safety-Population.</p> <p>b: Die reduzierte FT-Kohorte umfasst unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML ohne vorangegangene HMA-Behandlung aufgrund einer MDS oder MPN.</p> <p>c: Die FT-Kohorte und die r/r-Kohorte bilden zusammen das gesamte Patientenkollektiv der MD Anderson 2020-1007 Studie.</p> <p>d: Angaben entsprechend Prüfarztauswertung.</p> <p>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.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; CR: <i>Complete remission</i> (komplette Remission, Komplettremission); CRh: Komplette Remission mit teilweiser Normalisierung des Blutbildes; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FT: <i>Frontline Treatment</i> (erste Behandlung einer Erkrankung); IRC: <i>Independent Review Committee</i> (unabhängiges Bewertungskomitee); KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; NB: Nicht berichtet; r/r: Rezidiert/refraktär; TEAE: <i>Treatment emergent adverse events</i> (unerwünschte Ereignisse nach der ersten Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Entsprechend [3, 4]</p>			

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Überlebensdauer der Patienten in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B betrug im Median 15,51 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) [5]. 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 vorangegangenen MDS mit Venetoclax, einer HMA oder einer Chemotherapie behandelt worden waren [6]. 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] [4]. Wobei Studienteilnehmer am MD Anderson Cancer Center mit einem Medianalter von 80 Jahren in der FT-Kohorte tendenziell älter und potenziell gebrechlicher (47 % mit 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)²⁴. 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 [3, 4, 6].

Morbidität

Ansprechen

Eine CR erreichten im zulassungsbegründenden Teil der Studie ASTX727-07 insgesamt 46,5 % der Patienten [95-%-KI: 36,5; 56,7]. Eine CRh und eine CRi wurden bei 5 % bzw. 16,8 % der Patienten beobachtet. In der kombinierten Auswertung von Ansprechraten beträgt 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 Ansprechraten 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]) [5].

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 [3]. 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 [3-5].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Decitabin/ Cedazuridin in Kombination mit Venetoclax entsprach 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 TEAE auf. Für 98,0 % der Patienten wurden zudem schwere TEAE (CTCAE-Grad ≥ 3) berichtet. Schwerwiegende TEAE traten bei 84,2 % der Patienten auf [3]. 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 [6]. Die Anzahl der in der Studie 2020-1007 am MD Anderson Cancer Center im gesamten Studienkollektiv erfassten TEAEs war tendenziell niedriger [4].

²⁴ Die Angaben zum Medianalter und zum ECOG-PS beziehen sich auf den Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm der VIALE-A Phase III Studie [6].

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) [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 % [6]. Zusätzlich kam es in dieser Studie bei 45,9 % der Patienten zu einer Thrombozytopenie, einem hämatologischen Ereignis, das in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B nur bei 28, 7% der Patienten auftrat [3, 6].
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 %) [6].

Insgesamt waren die berichteten TEAEs aufgrund des Wirkmechanismus der Studienmedikationen zu erwarten und entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen von HMA und BCL-2 Inhibitoren wie Venetoclax [1, 5, 7, 8].

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zu Dosisanpassungen oder zum Abbruch der Behandlung führten, lag im erwartbaren Bereich [3, 6]. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von TEAEs betrug in der Studie ASTX727-07 Phase II Teil B 8,9 % [3]. Demgegenüber brachen innerhalb der VIALE-A Phase III Studie 24,0 % der Patienten im Azacitidin + Venetoclax Behandlungsarm die Therapie aufgrund von UE ab [6].

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 [3, 4]. Die Verträglichkeit der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ist insgesamt vergleichbar zu einer Behandlung mit parenteraler HMA + Venetoclax.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTX727-07 wurde an insgesamt 32 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt, darunter an sechs Zentren in Spanien. Die spanischen Zentren rekrutierten insgesamt ein Drittel der im zulassungsrelevanten Teil der Studie (Phase II Teil B) behandelten Patienten (33 von 101). Die Studie MD Anderson 2020-1007 wurde am MD Anderson Cancer Center in den USA (Houston, Texas) durchgeführt. Basierend auf der verfügbaren europäischen und internationalen Literatur zur Klassifikation, Diagnose und Therapie der AML bestehen keine Unterschiede in der Behandlung von neu diagnostizierten Patienten mit AML, für die eine

Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist [9-12]. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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-Induktionstherapie 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 [10, 13]. Viele unfitte Patienten mit palliativen Behandlungsoptionen sind aufgrund der invasiven Applikationsform herkömmlicher HMAs verstärkt auf die Hilfe Dritter angewiesen. Neben den in Versorgungseinrichtungen anfallenden Kosten für die überwiegend ambulante Behandlung der Patienten entstehen somit weitere indirekte Kosten und Belastungen, etwa für den Transport der Patienten oder durch Produktivitätsausfälle der pflegenden Angehörigen [14-17].

Die Therapiebelastung der bisherigen Therapieoptionen ist hoch

Die AML zeichnet sich nicht nur durch eine hohe Krankheitslast aus; gut wirksame und im palliativen Setting zu priorisierende Behandlungsoptionen (parenterale HMA + Venetoclax oder Azacitidin + Ivosidenib [bei *IDH1*-Mutation]) gehen zusätzlich mit einer erheblichen Therapiebelastung einher. Die Palliativbehandlung kann sich über Monate oder Jahre erstrecken und bedingt in jedem Behandlungszyklus eine fünf- bis siebentägige, intravenöse oder subkutane Verabreichung einer herkömmlichen HMA in einer Versorgungseinrichtung [7, 8]. Somit beträgt die Anzahl der arzneimittelbezogenen Arztbesuche – je nach Therapieoption – zwischen 78 und 113 pro Jahr (siehe Modul 3.2.2, Tabelle 3-7).

Die Notwendigkeit der regelmäßigen Klinik- und Arztbesuche schränken die Lebensqualität und den Alltag betroffener Patienten stark ein, insbesondere wenn sich die Versorgungseinrichtung weit vom Wohnort entfernt befindet und die Anfahrt viel Zeit in Anspruch nimmt [16, 18]. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren ist die AML eine Erkrankung des hohen Alters, sodass altersbedingte Komorbiditäten und Einschränkungen die Einhaltung des Therapieregimes zusätzlich erschweren [13, 19, 20]. So sind ältere unfitte Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten z. B. nicht mehr gleichermaßen mobil. Entsprechend sind viele Patienten verstärkt auf Unterstützung durch das eigene soziale Netzwerk und insbesondere auch professionelle Hilfe angewiesen.

Behandlungsbedingte Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben sowie altersbedingte Einschränkungen können 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 [18]. Der therapeutische Bedarf an rein oralen und dementsprechend weniger belastenden Kombinationstherapien mit zum aktuellen

Therapiestandard vergleichbarer Wirksamkeit ist – insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität – entsprechend hoch [14, 21].

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. [22]. 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 würden nahezu alle Patienten (95 %) die orale Applikationsform einer parenteralen Verabreichung der gleichen Behandlung (d. h. vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungen) vorziehen [15]. Im Kontext der Palliativversorgung unfitter Patienten mit neu diagnostizierter AML stehen neben einer Verlängerung der Lebenszeit insbesondere der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität und Selbstbestimmung im Fokus der Behandlung. Entsprechend sollte die Wahl einer passenden Therapieoption stets den Patientenwillen widerspiegeln.

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-Induktionstherapie nicht mehr möglich ist, begrüßen auch Kliniker das Konzept einer oralen HMA-Gabe. Dies bestätigte die entsprechende Fachgesellschaft (DGHO) im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zur Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin am 8. Juli 2024 [14]. Mit Decitabin/ Cedazuridin steht unfitten Patienten mit AML seit dem Jahr 2024 eine oral einzunehmende HMA zur Verfügung – bislang jedoch ausschließlich als Monotherapie [1].

Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax deckt den hohen therapeutischen Bedarf

Die orale Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie kann den aktuellen Therapiestandard (parenterale HMA + Venetoclax) ersetzen und reduziert die therapieassoziierte Belastung der Patienten. Infusionsbedingte Reaktionen oder Reaktionen an der Einstichstelle sowie die Implantation eines Portkatheters zur Verabreichung einer parenteralen Lösung werden vollständig vermieden. In diesem Zusammenhang entfallen jegliche Komplikationen und zusätzliche 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 bietet gegenüber einer subkutanen oder intravenösen Anwendung auch ökonomische Vorteile. Entsprechend der in Modul 3 dargestellten zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen kommt es im Zusammenhang mit der Verabreichung einer parenteralen HMA-Therapie zu zusätzlichen Kosten von bis zu 9.100 € pro Patient und Jahr (siehe Tabellen 3-22 und 3-24 in Modul 3). Diese Kosten entfallen bei der Verabreichung der oralen

Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie, welche innerhalb weniger Sekunden eingenommen werden kann.

Im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard verringert die orale Behandlung die Anzahl an arzneimittelbezogenen Arztbesuchen und senkt somit das Infektionsrisiko per se immungeschwächter Patienten. Statt wie bislang fünf bis sieben arzneimittelbezogene Arztbesuche je Behandlungszyklus ($\cong$ 78–104 im Jahr) bedarf die orale Kombinationstherapie mit Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax im Behandlungsverlauf nur eines Arztbesuches je Zyklus. Die Aufdosierung von Venetoclax erfolgt im ersten Behandlungszyklus unter ärztlicher Kontrolle, sodass Patienten zu Beginn ihrer Behandlung an insgesamt fünf Tagen in einer Versorgungseinrichtung versorgt werden [5]. Dennoch ergeben sich im ersten Behandlungsjahr lediglich 17 arzneimittelbezogene Arztbesuche. Von der rein oralen Kombinationstherapie profitieren in besonderem Maße Patienten, die zuvor aufgrund ihrer eingeschränkten Mobilität und/oder einer weiten Entfernung zu einer Versorgungseinrichtung Schwierigkeiten hatten das herkömmliche Therapieregime einzuhalten. Die Option einer rein oralen Therapie hat das Potential die Rate der Therapieabbrüche zu reduzieren, sowie die Therapieadhärenz insgesamt zu verbessern.

Die rein orale Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax ermöglicht Ressourceneinsparungen

Im Zusammenhang mit der Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax Kombinationstherapie ist mit finanziellen Einsparungen 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 [14, 15]. 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 [23].

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 [23].

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens der oralen Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax

Mit der Zulassung der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi[®]) + Venetoclax existiert für Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, erstmals eine rein orale und dem aktuellen Therapiestandard

(parenterale HMA + Venetoclax) hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbare Behandlungsoption. In der Studie ASTX727-07 wurden keine Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen Decitabin/ Cedazuridin und Venetoclax beobachtet [3]. Die Ergebnisse der Phase II Studie MD Anderson 2020-1007 unterstützen die guten klinischen Ergebnisse der Studie ASTX727-07.

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns beider Studien sowie der bekannten Limitationen historischer Vergleiche lässt sich formal jedoch kein Zusatznutzen ableiten. Der faktische Nutzen der rein oralen Kombinationstherapie aus Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax besteht in einer deutlich geringeren Therapiebelastung und erhöhter Praktikabilität für Patienten und ihr Umfeld, sowie einer Entlastung des Gesundheitssystems. 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. 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-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist und bei denen eine Behandlung mit Venetoclax möglich ist	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶).

²⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. (2023): Inaqovi® 35 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 03.07.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-381 - Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie [VERTRAULICH].
3. Taiho Oncology Inc. (2025): Clinical Study Report: A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia [VERTRAULICH].
4. Bazinet A, Garcia-Manero G, Short N, Alvarado Y, Bataller A, Abuasab T, et al. (2024): Oral decitabine and cedazuridine plus venetoclax for older or unfit patients with acute myeloid leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Haematol*; 11(4):e276–e86.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2016): Venclyxto® 10 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. (2020): Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*; 383(7):617–29.
7. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Guidelines, Version 3.2026, Acute Myeloid Leukemia. [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
10. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*; 140(12):1345–77.
11. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703–19.

12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. (2022): International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*; 140(11):1200–28.
13. Ossenkoppele G, Löwenberg B (2015): How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*; 125(5):767–74.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Decitabin/Cedazuridin (D-1030). [Zugriff: 11.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1061/2024-07-08_Wortprotokoll_Decitabin_Cedazuridin_D-1030.pdf.
15. Delmas A, Batchelder L, Arora I, Bayet S, Bruhn D, Eberhardt A, et al. (2023): Exploring preferences of different modes of administration of hypomethylating agent treatments among patients with acute myeloid leukemia. *Front Oncol*; 13:1160966.
16. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(3):e185–e98.
17. Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, Blazer M, Murty S, Ogbonnaya A, et al. (2018): Economic burden of elderly patients with acute myeloid leukemia treated in routine clinical care in the United States. *Leuk Res*; 71:27–33.
18. 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. *Leuk Res*; 39(5):520–4.
19. Robert Koch Institut (RKI) (2025): Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. [Zugriff: 09.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.
20. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M (2012): Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*; 119(17):3890–9.
21. Kretschmer L, Bücklein V, Subklewe M, Röllig C (2024): Effektiver und vielfältiger: Optionen für die nicht intensive Krankheitskontrolle bei unfitten AML-Patienten. *Trillium Krebsmedizin*; 33(6):406–11.
22. 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.
23. Di Costanzo A, Loreto L, Vassallo C, Fiorentino F (2025): Economic Burden of Intravenous Decitabine Administration in Patients Affected by Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Induction Chemotherapy and Impact of Oral Formulation Introduction: A Micro-Costing Study in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*; 17:171–87.
24. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10737/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10708/2024-08-01_AM-RL-XII_Quizartinib_D-1038_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: akute myeloische Leukämie (AML), FLT3-Mutation). [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10458/2024-05-02_AM-RL-XII_Midostaurin_D-991_TrG.pdf.
28. Taiho Oncology Inc. (2024): Clinical Study Protocol: A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia [VERTRAULICH].
29. Bazinet A, Garcia-Manero G, Short N, Alvarado Y, Bataller A, Abuasab T, et al. (2024): Supplements to: Oral decitabine and cedazuridine plus venetoclax for older or unfit patients with acute myeloid leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Haematol*; 11(4):e276–e86.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

Tabelle 4-35 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte, kontrollierte Studien mit der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in MEDLINE

Datenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.04.2026
Zeitsegment		Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to April 22, 2026
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	70.754
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	143
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	52.752
4	myeloid leuk?emia.mp.	75.142
5	AML.mp.	48.497
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	121.182
7	decitabine.mp.	5.500
8	cedazuridine.mp.	75
9	Inaqovi.mp.	0
10	Inqovi.mp.	5
11	ASTX727.mp.	15
12	7 and 8	73
13	9 or 10 or 11 or 12	78
14	venetoclax.mp.	4.640
15	Venclyxto.mp.	4
16	Venclexta.mp.	15
17	ABT-199.mp.	482
18	ABT199.mp.	49
19	GDC-0199.mp.	25
20	GDC0199.mp.	0
21	RG-7601.mp.	0

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.04.2026	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to April 22, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
22	RG7601.mp.	1
23	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	4.818
24	13 and 23	19
25	randomized controlled trial.pt.	658.962
26	randomized.mp.	1.187.038
27	placebo.mp.	274.831
28	25 or 26 or 27	1.262.654
29	6 and 24 and 28	0

Tabelle 4-36 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte, kontrollierte Studien mit der Kombinationstherapie Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	2.362
2	acute granulocytic leuk?emia.mp.	135
3	acute myeloid leuk?emia.mp.	5.160
4	myeloid leuk?emia.mp.	6.639
5	AML.mp.	5.622
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	9.039
7	decitabine.mp.	658
8	cedazuridine.mp.	52
9	Inaqovi.mp.	0
10	Inqovi.mp.	3
11	ASTX727.mp.	47
12	7 and 8	48

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.04.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
13	9 or 10 or 11 or 12	63
14	venetoclax.mp.	962
15	Venclyxto.mp.	35
16	Venclexta.mp.	9
17	ABT-199.mp.	57
18	ABT199.mp.	2
19	GDC-0199.mp.	32
20	GDC0199.mp.	1
21	RG-7601.mp.	0
22	RG7601.mp.	0
23	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	976
24	6 and 13 and 23	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie

dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

Tabelle 4-37 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in *clinicaltrials.gov*

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.04.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(AML OR (acute AND myeloid AND leukemia) OR (myeloid AND leukemia) OR (acute AND granulocytic AND leukemia)) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR Inaqovi OR Inqovi OR ASTX727) AND (venetoclax OR Venclyxto OR Venclexta OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG-7601 OR RG7601)
Treffer	21

Tabelle 4-38 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in *EU Clinical Trial Register*

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trial Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	23.04.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(AML OR (acute AND myeloid AND leukemia) OR (myeloid AND leukemia) OR (acute AND granulocytic AND leukemia)) AND ((decitabine AND cedazuridine) OR Inaqovi OR Inqovi OR ASTX727) AND (venetoclax OR Venclyxto OR Venclexta OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG-7601 OR RG7601)
Treffer	1

Tabelle 4-39 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in *Clinical Trials Information System*

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	23.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Contain all of these terms: decitabine, cedazuridine, venetoclax Contain any of these terms: AML, acute myeloid leukemia, myeloid leukemia, acute granulocytic leukemia, Venclyxto, Venclexta, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG-7601, RG7601
Treffer	1

Tabelle 4-40 (Anhang): Suchstrategie für Studien mit der Kombination Decitabin/ Cedazuridin + Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit AML in *Clinical Data*

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	23.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Decitabine AND Cedazuridine AND Venetoclax
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben.

Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-41 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Suche nach RCT in *ClinicalTrials.gov*, EU-CTR, CTIS und *Clinical Data*

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04746235	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1007 NCI-2021-00112 2020-1007 - Venetoclax and ASTX727 for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (NCT04746235). Stand des Eintrags: 12.03.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746235 .	A5
2	NCT07437950	National Cancer Institute (2026): NCI-2026-01049 NCI-2026-01049 MM10A-S04 MM10A-S04 U10CA180888 - Comparing Different Treatment Lengths for Venetoclax in Older People With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (A MyeloMATCH Treatment Trial) (NCT07437950). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07437950 .	A3
3	NCT03613532	acqueline Garcia, Md (2018): 18-283 - Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant and to Maintenance Therapy for AML, MDS, and MDS/MPN (NCT03613532). Stand des Eintrags: 24.12.2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03613532 .	A2
4	NCT05010122	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0082 NCI-2021-06095 2021-0082 - ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for the Treatment of Newly Diagnosed, Relapsed or Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (NCT05010122). Stand des Eintrags: 18.02.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010122 .	A2
5	NCT04774393	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-1220 NCI-2021-00893 2020-1220 - Decitabine/Cedazuridine and Venetoclax in Combination With Ivosidenib or Enasidenib for the Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (NCT04774393). Stand des Eintrags: 10.11.2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774393 .	A2
6	NCT04655755	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2020-0129 NCI-2020-09915 2020-0129 - Venetoclax in Combination With ASTX727 for the Treatment of Treatment-Naive High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia (NCT04655755).	A1

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 18.02.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655755 .	
7	NCT04975919	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0248 NCI-2021-05744 2021-0248 - Venetoclax in Combination With Decitabine and Cedazuridine for the Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (NCT04975919). Stand des Eintrags: 15.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975919 .	A1
8	NCT05010772	M.D. Anderson Cancer Center (2021): 2021-0237 NCI-2021-08496 2021-0237 - Decitabine Alone or in Combination With Venetoclax, Gilteritinib, Enasidenib, or Ivosidenib as Maintenance Therapy for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Remission (NCT05010772). Stand des Eintrags: 14.01.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010772 .	A1
9	NCT05360160	M.D. Anderson Cancer Center (2022): 2021-1059 NCI-2022-03312 - A Phase I-II Study Investigating the All-Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE) (NCT05360160). Stand des Eintrags: 14.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05360160 .	A2
10	NCT06191978	M.D. Anderson Cancer Center (2024): 2023-0661 NCI-2023-10826 - A Phase Ia/Ib Open-label, Multiple Dose, Study to Determine the Recommended Dose, Evaluate PKs, PDs, Safety, and Activity of Venetoclax in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) (NCT06191978). Stand des Eintrags: 18.02.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06191978 .	A1
11	NCT06445959	M.D. Anderson Cancer Center (2024): 2024-0180 NCI-2024-04807 - Phase 1b/2 Study of Decitabine and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Olutasidenib (NCT06445959). Stand des Eintrags: 08.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06445959 .	A2
12	NCT04817241	National Cancer Institute (2022): NCI-2021-02246 NCI-2021-02246 VICCNCIHEM10417 10417 10417 UM1CA186689 - Testing Oral Decitabine and Cedazuridine (ASTX727) in Combination With Venetoclax for Higher-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients (NCT04817241). Stand des Eintrags: 10.11.2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817241 .	A1
13	NCT05600894	National Cancer Institute (2023): NCI-2022-08797 NCI-2022-08797 10538 10538 UM1CA186689 - Venetoclax in Combination With ASTX727 for the Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia and Other Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm (NCT05600894). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05600894 .	A1
14	NCT05564390	National Cancer Institute (2024): NCI-2022-07006 NCI-2022-07006 MYELOMATCH MYELOMATCH U10CA180888 - MYELOMATCH: A Screening Study to Assign People With Myeloid Cancer to a Treatment Study or Standard of Care Treatment Within myeloMATCH (MyeloMATCH Screening Trial) (NCT05564390). Stand des Eintrags: 20.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564390 .	A7

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564390 .	
15	NCT06672146	National Cancer Institute (2025): NCI-2024-08951 NCI-2024-08951 MM10A-S03 MM10A-S03 U10CA180888 - Comparing New Treatments for People With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia That Has an IDH2 Gene Change (A MyeloMATCH Treatment Trial) (NCT06672146). Stand des Eintrags: 22.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06672146 .	A7
16	NCT04657081	Taiho Oncology, Inc (2021): ASTX727-07 - Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) (NCT04657081). Stand des Eintrags: 08.12.2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657081 .	A5
17	NCT06802523	National Cancer Institute (2026): NCI-2025-00575 NCI-2025-00575 10653 10653 UM1CA186689 - Testing the Combination of Targeted Radiotherapy With Anti-Cancer Drugs, Venetoclax and ASTX-727, to Improve Outcomes for Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (NCT06802523). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06802523 .	A2
18	NCT07153497	National Cancer Institute (2026): NCI-2025-06184 NCI-2025-06184 MM10A-MDS-A05 MM10A-MDS-A05 U10CA180821 - Testing the Use of an IDH1 Inhibitor, Olutasidenib, in Acute Myeloid Leukemia Added to ASTX727 and Venetoclax; in High-Risk MDS Added to ASTX727; and Alone in Low Risk MDS (A MyeloMATCH Treatment Substudy) (NCT07153497). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07153497 .	A7
19	NCT05201066	Novartis Pharmaceuticals (2023): CMBG453B12206B 2021-004422-30 2024-515281-14-00 - Roll-over Study for Patients Who Have Completed a Prior Novartis-sponsored Sabatolimab (MBG453) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Sabatolimab (NCT05201066). Stand des Eintrags: 07.01.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05201066 .	A1
20	NCT05799079	Sanjay Mohan (2023): VICCHEM2163 - Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for the Treatment of Patients Who Have Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Donor Stem Cell Transplant (NCT05799079). Stand des Eintrags: 09.01.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799079 .	A1
21	NCT06778187	The University of Hong Kong (2025): ATO-IIS001 - Oral-ATO for TP53-mutated Myeloid Malignancies (NCT06778187). Stand des Eintrags: 10.06.2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06778187 .	A2
EU-CTR			
22	2020-004772-18	Astex Pharmaceuticals, Inc (2022): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (2020-004772-18). Stand des Eintrags:	A5

#	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004772-18 .	
CTIS			
23	2024-516294-78-00	Taiho Oncology Inc (2022): ASTX727-07 - A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (2024-516294-78-00). Stand des Eintrags: 05.03.2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516294-78-00 .	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
