

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Decitabin (Dacogen[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCO	Clinical Cut-off
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CRp	Complete Remission with Incomplete Platelet Recovery (Komplette Remission mit inkompletter Thrombozytenregeneration)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPCW	Inverse probability censored weighting
SC	Supportive Care (unterstützende Maßnahmen)
TC	Treatment Choice (Therapie der Wahl)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Jochen Fleischmann
Position:	Head Health Economics & Market Access
Adresse:	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	00 49 2137 955 287
Fax:	-
E-Mail:	jfleisch@its.jnj.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Decitabin
Markenname:	Dacogen [®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01BC08

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Decitabin dient der Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Es gehört zur ATC-Klasse der Pyrimidin-Analoga und wird als Antimetabolit in die DNS eingebaut. In der Folge kommt es zu einer Bindung von DNS-Methyltransferasen in promotornahen Genabschnitten und einer Reaktivierung epigenetisch stillgelegter Tumorsuppressorgene. Die epigenetischen Veränderungen insbesondere bei Tumorsuppressorgenen können das Neuauftreten oder eine Progression maligner Ereignisse begünstigen. Eine Reaktivierung der Tumorsuppressorgene durch Decitabin führt dann dazu, dass diese Gene ihre natürliche Funktion wieder ausüben können und das Tumorwachstum durch Förderung der Zelldifferenzierung, Apoptose und Seneszenz unterdrücken.

Weitere in Deutschland zugelassene Pyrimidin-Analoga (allerdings in weitgehend anderen Anwendungsgebieten als Decitabin) sind Azacitidin und Cytarabin. Decitabin und Azacitidin wirken hypomethylierend; eine Eigenschaft die Cytarabin nicht aufweist. Decitabin wird ausschließlich in die DNS eingebaut und wirkt im Vergleich zu Azacitidin weitaus potenter und selektiver. Eine RNS-medierte zytotoxische Eigenschaft weist Decitabin im Gegensatz zu Azacitidin nicht auf. Die unterschiedlichen Interaktionen mit der DNS bzw. RNS bewirken, dass Decitabin und Azacitidin in jeweils unterschiedlichen Phasen der Mitose zytotoxisch wirken.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dacogen [®] ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	20.09.2012	A

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	De novo oder sekundäre AML	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Die Wahl der Vergleichstherapie entspricht dem Vorgehen bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für *Orphan Drugs*, wonach die in der Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zu wählen ist.

Entsprechend der Zulassungsstudie ist die Vergleichstherapie eine Therapie der Wahl („Treatment Choice“, TC) bestehend entweder aus unterstützenden Maßnahmen („Supportive Care“, SC) oder niedrig dosiertem Cytarabin.

Im strengen Sinne der Verfahrensordnung des G-BA und nach den Standards der evidenzbasierten Medizin existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden im Folgenden ausschließlich Angaben zu Decitabin gemacht, da:

- a) Die zusätzliche Gabe von SC in der zulassungsrelevanten Studie nach Ermessen des Arztes in allen Studienarmen möglich war.
- b) Cytarabin als niedrigdosierte Monotherapie in Deutschland nicht für die Behandlung der AML zugelassen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hingegen erfolgt die Darstellung der klinischen Evidenz zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber dem oben beschriebenen Vergleichsarm aus der Zulassungsstudie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nutzen und Ausmaß des Zusatznutzens von Decitabin lassen sich aus der Zulassungsstudie ableiten. Die Studie wurde zu zwei Zeitpunkten ausgewertet, *Clinical Cut-off* (CCO) 2009 und 2010. In der vorgesehenen Studiendauer von 36 Monaten (CCO 2009) betrug die mediane Überlebenszeit in der ITT-Population unter einer Therapie mit Decitabin 7,7 Monate (95 % KI: 6,2-9,2 Monate) und im TC-Arm 5,0 Monate (95 % KI, 4,3-6,3 Monate), *Hazard Ratio* (HR) 0,85 (95 % KI: 0,69; 1,04), $p=0,1079$ (Log-Rank). Da der Log-Rank-Test bei sich überkreuzenden Kaplan-Meier-Kurven keine Aussage zum Unterschied der beiden Behandlungsarme zulässt, wurde ein Wilcoxon-Rank-Test durchgeführt. Dieser Test ergab einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Dacogen (Chi^2 4,6812, $p=0,0305$). Er wird deshalb als eine Grundlage für die Zusatznutzenbewertung herangezogen. Da einige Patienten nach Beendigung der Studientherapie weitere krankheitsmodifizierende Therapien erhielten, wurde eine zusätzliche Analyse (IPCW-Analyse) durchgeführt. In dieser Analyse erhielten die Patienten mit weiteren Therapien eine andere Gewichtung, wodurch ein signifikantes HR von 0,70 (95 % KI: 0,51; 0,97) erreicht wurde, $p=0,0313$. Zum vorgesehenen Auswertungszeitpunkt gab es keinen Beleg für eine Interaktion der Behandlung mit einer Subgruppe. Insofern kann von einem positiven Effekt zugunsten von Decitabin für die gesamte Zielpopulation ausgegangen werden.

In der Zusatzanalyse ein Jahr später (CCO 2010) trat der in der ITT-Population gezeigte Überlebensvorteil deutlicher hervor und war dann auch mit dem Log-Rank-Test signifikant: 7,7 vs. 5,0 Monate, HR 0,82; 95 % KI: 0,68; 0,99, $p=0,037$. Der Interaktionstest in der Subgruppe ECOG PS lieferte zu diesem Zeitpunkt einen Beleg für eine Interaktion. Allerdings existiert keine biologische Rationale für eine Effektmodifikation auf Basis des Merkmals ECOG PS.

Zum Zeitpunkt CCO 2009 war der Anteil von Patienten mit einer vollständigen Remission unter Einschluss einer unvollständigen Regeneration der Blutplättchen (CR+CRp) unter Decitabin statistisch signifikant höher als unter TC (17,8 % vs. 7,8 %, $p=0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Ansprechens ist unter Decitabin damit mehr als doppelt so hoch wie unter TC (OR=2,5; 95 % KI: 1,4; 4,8). Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich therapeutisch relevant um 1,6 Monate (HR 0,75; 95 % KI: 0,62; 0,91, $p=0,0031$). Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mediane ereignisfreie Überlebensdauer war im TC-Arm kürzer (2,1 Monate) als im Decitabin-Arm (3,5 Monate). Das HR betrug 0,75 (95 % KI: 0,62; 0,90; $p=0,0025$), was einer Risikoreduktion von 25 % entspricht.

Der höhere Anteil des klinischen Ansprechens korrespondierte mit einer geringeren Transfusionshäufigkeit. Von den zu Beginn der Therapie mit Erythrozytenkonzentraten transfusionspflichtigen Patienten (Decitabin: 69 %; TC: 67 %) bekamen über mindestens 8 Wochen 26 % der Patienten der Decitabin-Gruppe und 13 % der TC-Gruppe keine weiteren Erythrozytenkonzentrate ($p=0,0026$). Bei zu Beginn der Studie mit Thrombozytenkonzentraten transfusionspflichtigen Patienten (Decitabin: 35 %; TC: 34 %) waren im Decitabin-Arm 31 % und im TC-Arm 13 % der Patienten mindestens 8 Wochen unabhängig von Thrombozytentransfusionen ($p=0,0069$) und von den zu Studienbeginn Thrombozytenkonzentrat-unabhängigen Patienten (Decitabin: 65 %; TC: 66 %) blieben signifikant mehr Patienten im Decitabin-Arm 57 % und im TC-Arm 46 % unabhängig von Thrombozytenkonzentraten ($p=0,0375$). Dies bedeutet, dass über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen keine Transfusionen an die vormals transfusionsabhängigen Patienten verabreicht werden mussten.

Hinsichtlich der Verringerung der Hospitalisierung und Verbesserung der Lebensqualität ist Decitabin gegenüber den Vergleichstherapien mindestens als gleichwertig möglicherweise als leicht vorteilhaft anzusehen.

Der mediane Überlebensvorteil der Patienten im Decitabin-Arm war mit einer längeren Exposition der Patienten gegenüber Decitabin (1.610 Patienten-Monate) im Vergleich zum TC-Arm (1.077 Patientenmonate) verbunden. Aufgrund der längeren Expositionszeit traten erwartungsgemäß unter Decitabin mehr unerwünschte Ereignisse (UE) auf als im Vergleichsarm. Für schwere UE (RR 1,16 (95 % KI: 1,05; 1,33) $p=0,005$) und für 2 der 4 untersuchten Organklassen mit den häufigsten UE, nämlich „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, waren die Ergebnisse in der ITT-Population statistisch signifikant. Für schwere behandlungsbedingte UE gab es jedoch keinen Unterschied (RR 1,33 (95 % KI: 1,00; 1,69); $p=0,057$). Unter Berücksichtigung der längeren Behandlungsdauer gab es jedoch keine Nachteile mehr für Decitabin hinsichtlich Inzidenz und Schwere der UE. Bei der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten der UE zeigt sich jetzt eine niedrigere Rate behandlungsbedingter UE pro Zeiteinheit für fast alle Organklassen (19 von 23). Von den 4 Organklassen mit den häufigsten UE waren jetzt die Ereignisse in den Organklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Darreichungsort“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ statistisch signifikant zum Vorteil von Decitabin. Das geringere Schadenpotenzial von Decitabin zeigte sich insbesondere bei der Auswertung aller behandlungsbedingten UE, da die Rate an Ereignissen pro Zeiteinheit statistisch signifikant zum Vorteil von Decitabin war (Rate -0,008 (95 % KI: -0,012 - -0,004), $p=0,0001$).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	De novo oder sekundäre AML	Ja (beträchtlich)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Vor dem Hintergrund des ausgeprägt unbefriedigtem medizinischen Bedarfs, der eingeschränkten Anzahl von Therapieoptionen sowie der Multimorbidität der Zielpopulation sprechen die dargestellten, auf der Zulassungsstudie beruhenden klinischen Ergebnisse von Decitabin, für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da es sich bei Decitabin um ein *Orphan Drug* handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Die erreichte mediane Gesamtüberlebensdauer von 7,7 vs. 5,0 Monaten in der Decitabin-Gruppe zeigt die Überlegenheit von Decitabin gegenüber einer Therapie der Wahl. Hinsichtlich der primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Mortalität“, konnte eine moderate und therapeutisch relevante Lebensverlängerung durch die Therapie mit Decitabin gegenüber den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in der Patientenpopulation 65 Jahre und älter, die an einer AML erkrankt sind, gezeigt werden.

Zusätzlich zu diesem mortalitätsbezogenen Zusatznutzen liegt ein beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen in Bezug auf die Morbidität vor, da die Behandlung mit Decitabin zu einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung führte. Dieser Zusatznutzen ist auf die verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit und den höheren Anteil des klinischen Ansprechens (Remissionen) zurückzuführen.

Die Zeit, die ein Patient ohne Progression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann weil er Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation gewonnen hat, sind klinisch relevant. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist nicht zuletzt deswegen schon patientenrelevant, weil das Fortschreiten der Krebserkrankung mit einer Therapieumstellung einhergeht.

Das Ansprechen auf die Therapie (Remission) korreliert mit einer deutlich verminderten Abhängigkeit von Transfusionen bei der Anwendung von Decitabin im Vergleich zu unterstützenden Maßnahmen mit und ohne niedrig dosiertes Cytarabin. Eine Verringerung der Transfusionsabhängigkeit ist dabei für sich genommen unmittelbar patientenrelevant, da aus Patien-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

tensicht die verminderte Gabe von Transfusionen nicht nur Weg- und Zeitkosten spart sondern auch das immanente Infektionsrisiko aufgrund der Lagerung des Blutes mit anschließender Verabreichung über einen venösen Zugang reduziert. Hinzu kommt eine Reduktion akuter Risiken, die aufgrund von Verwechslung oder Inkompatibilitäten der Immunsysteme auftreten können. Es erscheint zudem wahrscheinlich, dass zusätzlich ein intangibler Nutzen aufgrund einer geringeren subjektiv empfundenen Krankheitsschwere vorliegt.

Aus der aufgezeigten Evidenz lässt sich ein geringeres Schadenpotenzial ableiten, da die Behandlung mit Decitabin im Vergleich zur Therapie der Wahl zu einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen pro Zeiteinheit geführt hat. So hat es in fast allen Organklassen eine niedrigere Rate von behandlungsbedingten Nebenwirkungen pro Zeiteinheit gegeben und der Unterschied über alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen war statistisch hochsignifikant.

Zusammenfassend liegt bei Decitabin eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens mit hoher Ergebnissicherheit für die gesamte Zulassungspopulation vor, sodass der medizinische Zusatznutzen von Decitabin im Vergleich zur Therapie der Wahl mit **beträchtlich** bewertet wird.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Die Zielpopulation setzt sich aus erwachsenen Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standardinduktionstherapie nicht in Frage kommt, zusammen. Eine AML tritt vorwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter auf, so erkranken 15 pro 100.000 Einwohner über 65 Jahre verglichen mit durchschnittlich 3-4 pro 100.000 Einwohner unter 65 Jahre jährlich in Deutschland neu. Bei 20-40 % aller AML-Fälle handelt es sich um eine sekundäre AML, die als eine Folgeerkrankung einer bestehenden Knochenmarkerkrankung, einem myelodysplastischen Syndrom oder einer erblichen Erkrankung sowie in der Folge einer Therapie mit alkylierenden Substanzen im Rahmen einer onkologischen Therapie auftritt.

Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind oftmals nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet. Ein ECOG PS von 2 oder höher, eine prognostisch unbalancierte Zytogenetik (*poor-risk cytogenetics*), Begleiterkrankungen sowie abweichende Therapiepräferenz sind in der Regel ein Indikator für eine Nichteignung zur Standard-Induktionstherapie. Diese Patienten, für die es bisher keine zugelassene Behandlung gab, stellen die Zielpopulation für Decitabin dar.

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

Während bei jüngeren Patienten die Therapie der AML oftmals einem kurativem Ziel folgt, ist bei Patienten der Zielpopulation eine Heilung nur in Ausnahmefällen möglich. Dabei ist die Prognose einer sekundären AML im Vergleich zu einer *de novo* AML deutlich ungünstiger.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Viele der zur Verfügung stehenden AML-Therapien sind für die Zielpopulation nicht oder nur eingeschränkt zugelassen. Validierte Kriterien für die Entscheidungsfindung, welcher ältere Patient mit einer AML von welcher Therapieoption profitiert, existieren nicht. In vielen Therapiestudien wurden nur Patienten bis zu einer Obergrenze um das 55.-65. Lebensjahr eingeschlossen. Demnach beschränkt sich die Therapie in der Zielpopulation oft auf eine Therapie mit unterstützenden Maßnahmen (z. B. Antibiotika, medizinische Versorgung krankheitsassoziierter Probleme, Symptomlinderung) oder auf nicht-zugelassene niedrig-dosierte krankheitsmodifizierende Therapien.

Unbehandelt versterben an einer AML erkrankte Patienten im Median nach zwei Monaten, während behandelte Patienten eine mediane Überlebenszeit von sechs Monaten aufweisen. Bei über 60-jährigen Patienten beträgt das Überleben nach fünf Jahren weniger als 10 %, verglichen mit 36-50 % bei jüngeren Patienten.

Klinische morbiditätsbezogene Leitsymptome der AML sind eine allgemeine Erschöpfung, Infektionen oder Blutungen, die bei nahezu allen Patienten auftreten. Therapiebedingt können Dyspnoe, Schmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die genannten Parameter führen zu erheblichen Einbußen in der Lebensqualität.

Decitabin bietet den Patienten der Zielpopulation erstmals eine zugelassene Therapieoption, die das Leben der Patienten signifikant verlängert, die Morbidität reduziert und weniger Nebenwirkungen pro Zeiteinheit im Vergleich zu den sonst gewählten Therapien aufweist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	De novo oder sekundäre AML	598

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>De novo</i> oder sekundäre AML	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Beträchtlich	598
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	De novo oder sekundäre Akute Myeloische Leukämie (AML)	Kosten Medikament Min. 34.335,20/ Max. 111.589,40	Kosten Medikament Min. 20.532.449,60/ Max. 66.730.461,20
		Kosten zusätzlicher Leistungen Min. 313,60/ Max. 1.019,20	Kosten zusätzlicher Leistungen Min. 187.532,80/ Max. 609.481,60
		<u>Summe</u> Min. 34.648,80/ Max. 112.608,60	<u>Summe</u> Min. 20.719.982,40/ Max. 67.339.942,80
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Die Angaben zu den Kosten erfolgt als Spanne, wobei das Minimum aus den Angaben aus der Fachinformation (4 Zyklen) und das Maximum aus der maximalen jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen (13 Zyklen) abgeleitet werden.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Min. 20.719.982,40/ Max. 67.339.942,80

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	De novo oder sekundäre Akute Myeloische Leukämie (AML)	Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.	Kosten Medikament Min. 34.335,20/ Max. 111.589,40 Kosten zusätzlicher Leistungen Min. 313,60/ Max. 1.019,20 <u>Summe</u> Min. 34.648,80/ Max. 112.608,60	Kosten Medikament Min. 20.532.449,60 Max. 66.730.461,20 Kosten zusätzlicher Leistungen Min. 187.532,80/ Max. 609.481,60 <u>Summe</u> Min. 20.719.982,40 Max. 67.339.942,80
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Min. 20.719.982,40/ Max. 67.339.942,80

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
-	-	-	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Verabreichung von Decitabin muss unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika begonnen werden. Es wird mittels intravenöser Infusion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verabreicht. Ein zentralvenöser Katheter ist nicht erforderlich. Die Rekonstitution von Decitabin muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Hämatologische Nebenwirkungen sollen mittels routinemäßiger Überwachung des Differentialblutbildes und frühzeitiger Anwendung einer unterstützenden Therapie nach Bedarf behandelt werden. Während eines Behandlungszyklus wird Decitabin mittels intravenöser Infusion täglich über eine Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht (d. h. insgesamt fünf Dosen pro Behandlungszyklus). Die tägliche Gesamttagesdosis von 20 mg/m² sowie die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus von 100 mg/m² darf nicht überschritten werden.

Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, eingeschränkter Nierenfunktion und kardialen Erkrankungen nicht untersucht. Eine Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und eingeschränkter Nierenfunktion soll engmaschig überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Decitabin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Decitabin bei schwangeren Frauen vor. Decitabin ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Es existiert ein Risk-Management-Plan. Dieser beinhaltet vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung bei Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Febriler Neutropenie, Lungenentzündung, Blutvergiftung/septischer Schock, Blutungen, Harnwegsinfektionen, anderweitiger Infektionen, Überempfindlichkeiten und anaphylaktische Reaktionen. Als potenzielle Arzneimittelrisiken inklusive vorgeschlagener Maßnahmen werden aufgezählt: Reproduktionstoxizität, Karzinogenität, Gentoxizität. Darüber wird auf fehlende wichtige Angaben beim Gebrauch bei Kindern, der Anwendung während der Stillzeit, bei stark beeinträchtigter Nierenfunktion, bei stark beeinträchtigter Leberfunktion, bei schweren Herzerkrankungen, bei nicht weißen Bevölkerungsgruppen, bei Patienten unter 65 Jahren, bei AML mit ZNS-Beteiligung und subkutane Verabreichung und ihre Folgen verwiesen.