

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

24. Juni 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Decitabin / Cedazuridin

veröffentlicht am 3. Juni 2024

Vorgangsnummer 2024-3-01-D-1030

IQWiG Bericht Nr. 1798

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Decitabin / Cedazuridin (Inaqovi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Remissionsdauer
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Decitabin / Cedazuridin ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Decitabin / Cedazuridin ist zugelassen für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Decitabin / Cedazuridin

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib / low dose Cytarabin oder Venetoclax / Azacitidin oder Venetoclax / Decitabin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht in diesem Verfahren dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Korrekte Vergleichstherapie in einer Studie mit klinischen Endpunkten ist die Decitabin – Monotherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Decitabin / Cedazuridin bei der AML ist ASTX727-02. Primäres Studienziel war der Nachweis der Bioäquivalenz. In dieser offenen, randomisierten Studie erhielten die Pat. im ersten Kurs Decitabin iv oder Decitabin / Cedazuridin po mit obligatem Crossover in den jeweils anderen Arm im zweiten Kurs. Ab dem dritten Kurs war die Studie einarmig mit Gabe von Decitabin / Cedazuridin po.
- Bei den klinischen Endpunkten wurde eine Rate kompletter Remissionen von 27,5% und eine mediane Überlebenszeit von 8,9 Monaten erreicht. Die Ergebnisse liegen im Bereich früherer Daten mit intravenöser Gabe von hypomethylierenden Substanzen (HMA).
- Zusätzlich zu den substanzklassen-spezifischen, hämatologischen Nebenwirkungen traten vermehrt gastrointestinale Symptome auf.

Decitabin / Cedazuridin ist eine Option zur oralen Therapie in dieser Indikation. Der Nachweis der klinischen Äquieffektivität steht aus.

2. Einleitung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1, 2]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter der Pat. und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [3, 4]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelbaren Pat. kurativ, unabhängig vom Alter.

3. Stand des Wissens

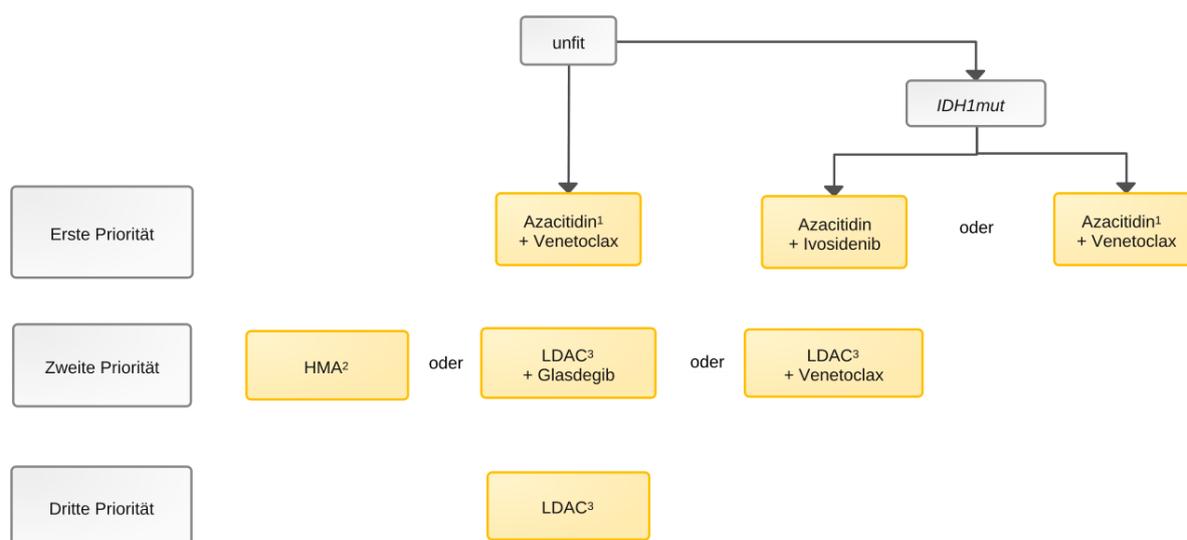
Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG ≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Genetik sind für eine intensive Chemotherapie nicht

geeignet (unfit, fragil oder frail). Für sie besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität.

Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus für Pat., die für nicht eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Therapie der akuten myeloischen Leukämie – unfitte Pat. [3]

Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.



Legende:

 nicht kurative intendierte Therapie;

¹ bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden

² HMA - hypomethylierende Substanzen

³ LDAC - niedrig dosiertes Ara-C;

Erste Priorität aufgrund der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit hat derzeit die Kombination Azacitidin / Venetoclax. Bei Pat. mit IDH1mut kann Ivosidenib alternativ zu Venetoclax eingesetzt werden. Bei schlechter Verträglichkeit stehen hypomethylierende Substanzen (HMA) als Monotherapie, niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) und die Kombination LDAC mit Glasdegib oder Venetoclax zur Verfügung.

Decitabin / Cedazuridin ist eine orale Fixkombination. Die Therapie wird über 5 Tage appliziert und nach jeweils 28 Tagen wiederholt. Das Präparat enthält das Cytidin-Desoxynukleosid-Analogon Decitabin und den Cytidin-Desaminase-Inhibitor Cedazuridin. Cedazuridin verhindert die rasche Metabolisierung von Decitabin im Gastrointestinaltrakt und in der Leber. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit von Decitabin gesteigert.

Studiendaten zu Decitabin / Cedazuridin bei der AML sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Decitabin / Cedazuridin bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Risikogruppe	Pat.	Neue Therapie	N ¹	CR ²	RD ³	ÜLZ ⁵
ASTX727-02	AML, Erstdiagnose, nicht für	Crossover Design: 1. Kurs: Decitabin i.v.,	87	27,5 ⁵	9,0	8,9

	intensive Therapie geeignet	2. Kurs: Decitabin / Cedazuridin oder vice versa				
--	------------------------------------	---	--	--	--	--

¹ N – Anzahl Pat.; ² CR/CRi – Rate kompletter Remissionen plus der Rate kompletter Remissionen ohne vollständige hämatologische Regeneration; ³ RD – Remissionsdauer; in Monaten; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ **Ergebnis für Neue Therapie;**

Decitabin / Cedazuridin wurde von der FDA im Juli 2020 für die Therapie des Myelodysplastischen Syndroms, von der EMA im November 2023 für die Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Decitabin / Cedazuridin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Versorgung wird derzeit aufgrund der hohen Wirksamkeit vor allem Azacitidin / Venetoclax bei Pat. eingesetzt, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind bzw. der Einsatz von Ivosidenib/Azacitidin bei IDH1-mutierten Pat. Weniger wirksame, aber auch etwas weniger hämatotoxische Alternativen sind der Einsatz der hypomethylierenden Substanzen Azacitidin oder Decitabin als Monosubstanz, oder von niedrig dosiertem Cytarabin. Diese Optionen sind in der vom G-BA festgelegten ZVT enthalten.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ASTX727-02, eine internationale Phase-III-Studie. Die Studie war als Bioäquivalenz-Studie mit einem Crossover-Design angelegt. Pat. erhielten oral Decitabin / Cedazuridin entweder im ersten oder im zweiten Therapiekurs, alternativ Decitabin intravenös. Ab dem 3. Kurs erhielten alle Pat. Decitabin / Cedazuridin. Deutsche Zentren waren an ASTX727-02 beteiligt. Die Studie lief zwischen 2/2018 bis 3/2023.

ASTX727-02 nahm auch Pat. mit MDS und CMML auf [5]

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von ASTX727-02. Der Median lag bei 8,9 Monaten. Das liegt im Bereich der Wirksamkeit von hypomethylierenden Substanzen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen war einer der sekundären Endpunkte von ASTX727-02. Sie lag bei 27,5%. Hier sind die kompletten Remissionen (CR) und die kompletten Remissionen ohne vollständige Regeneration der Hämatopoese addiert.

4. 3. 2. 1. Remissionsdauer

Die mediane Dauer der kompletten Remissionen lag bei 9 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag bei 90,8%. Am häufigsten traten Thrombozytopenie (49,4%), Anämie (37,9%), Neutropenie (29,9%), febrile Neutropenie (27,6%), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen (11,5%) und Infektionen (51,7%) auf. Je ein Pat. hatte eine gastrointestinale Perforation bzw. eine intestinale Ischämie. Die Rate an Therapieabbrüchen betrug 18,4%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung von Decitabin / Cedazuridin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen.

Der Bericht wurde ohne Experten- und ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Decitabin / Cedazuridin ist per se eine Fixkombination. Sie wird entsprechend der Zulassung nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln verwendet.

6. Diskussion

Bei Pat. mit neudiagnostizierter AML, die nicht für eine Induktionstherapie geeignet sind, besteht weiterhin ein ungedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft vor allem Pat. im biologischen Alter >75 Jahre und/oder Pat. mit relevanten Komorbiditäten. Da der Median des Erkrankungsalters der AML bei etwa 72 Jahren liegt, ist diese Patientenpopulation auch zahlenmäßig relevant.

Hier hat sich in den letzten Jahren deutlicher Fortschritt gezeigt. Hier hat sich in den letzten Jahren deutlicher Fortschritt gezeigt. Nach der Zulassung der hypomethylierenden Substanzen (HMA) galt ihr Einsatz zunächst als neuer therapeutischer Standard, weil sie Cytarabin-basierten niedrigdosierten Therapien in o.g. Zulassungsstudien überlegen waren. Die Wirksamkeit von HMA wird durch Kombination mit Venetoclax im Sinne einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit deutlich verbessert, weshalb die Kombination als neuer und aktuell geltender therapeutischer Standard bei allen Pat. gelten kann, die keine Kontraindikationen für den Einsatz von Venetoclax aufweisen. Der Therapie mit HMA und Venetoclax ist der Kombination aus dem IDH1-Inhibitor Ivosidenib mit Azacitidin bei IDH1-mutierten Pat. ebenbürtig.

Eine Beschränkung der HMA ist die Notwendigkeit der intravenösen Applikation. Decitabin kann auch oral appliziert werden. Es wird aber rasch gastrointestinal und hepatisch metabolisiert. Die Kombination mit Cedazuridin blockiert die Metabolisierung und steigert die Bioverfügbarkeit von Decitabin bei oraler Applikation. Im Kontext dieser Nutzenbewertung ist insbesondere zu diskutieren:

Äquivalenz - Äquieffektivität

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war Bioäquivalenz. Das Studienziel wurde erreicht. Das Ziel des Nachweises einer klinischen Äquieffektivität kann aufgrund des obligaten Crossover-Designs nicht erreicht werden.

Die klinischen Endpunkte mit einer Rate kompletter Remissionen von 27,5% und eine medianer Überlebenszeit von 8,9 Monaten liegen im Bereich früherer Daten mit intravenöser Gabe von hypomethylierenden Substanzen (HMA):

- Zulassungsstudie von Decitabin: CR/CRp-Rate 17,8%, medianes Überleben 7,7 Monate [6 Kantarjian et al, JCO 2012].
- Zulassungsstudie von Azacitidin: CR/CRi-Rate 27,8%, medianes Überleben 10,4 Monate [7 Dombret et al., Blood 2015].
- Phase-III-Studie für Guadecitabin (1:1:1 Randomisierung): CR+CRp+CRi-Rate 25,1% und 22,2% und medianes Überleben 8,2 Monate und 8,7 Monate für Decitabin bzw. Azacitidin [8 Zeidan et al., Blood 2022].

Lebensqualität

Für dieses Kollektiv älterer, komorbider Pat. ist eine orale Einnahme weniger belastend. Es entfallen zeitlich und für viele auch organisatorisch aufwändige Termine zur intravenösen Therapie. Die diesbezüglichen Daten zur Dokumentation eines positiven Einflusses auf die Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die verfügbaren Daten suggerieren eine höhere Rate gastrointestinaler Komplikationen.

Decitabin / Cedazuridin eröffnet die Option einer oralen Therapie bei Pat. mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind und die Kontraindikationen für eine Therapie mit einer Venetoclax-HMA oder Ivosidenib-Azacitidin aufweisen. Die Machbarkeit und Wirksamkeit einer möglichen Kombination von Decitabin / Cedazuridin mit anderen Substanzen wie beispielsweise Venetoclax ist Gegenstand aktuell laufender klinischer Prüfungen.

7. Literatur

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

8. Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M et al.: Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy. Blood 140:285-289, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015832](https://doi.org/10.1182/blood.2022015832)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Medizinische Klinik Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Hartmut Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Michael Heuser (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.