

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

19. Februar 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 150**

Decitabin

veröffentlicht am 1. Februar 2013

Vorgangsnummer 2012-11-01-D-042

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Therapie von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie
 3. 2. Decitabin
 3. 2. 1. Grundlagen
 3. 2. 2. Nutzen für den Patienten
 3. 2. 3. Schaden für den Patienten
4. Dossier und Bewertung von Decitabin
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens
 4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland
 4. 4. Häufigkeit der Erkrankung
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Decitabin wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Decitabin und die Berechnungen des IQWiG zu Patientenzahl und Kosten sind detailliert und Methoden-orientiert durchgeführt.

Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Decitabin bei AML und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Decitabin ist ein effektives Medikament zur Behandlung der Akuten Myeloischen Leukämie ($\geq 20\%$ Blasten). Bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, führt es zur Reduktion krankheitsbezogener Parameter und zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.
- Decitabin kann zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die diesbezüglichen Daten stammen aus einer nachträglichen Analyse der internationalen Zulassungsstudie. An dieser Zulassungsstudie waren keine deutschen Zentren beteiligt. Es ist nicht klar, ob sich die Auswahl der Patienten in der Zulassungsstudie und die Durchführung der supportiven Therapie vollumfänglich auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen lassen.
- Die spezifischen unerwünschten Ereignisse von Decitabin betreffen vor allem die Blutbildung. Sie sind in Intensität und Häufigkeit vergleichbar mit denen einer Therapie mit niedrig-dosiertem Cytarabin.
- Mangels umfassender und flächendeckender Register ist die Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland nicht exakt zu bestimmen. Ein Vorteil für die Patienten ist die verkürzte und bequeme Applikation von Decitabin. Aufgrund der potenziell ambulanten Applikation ist eine Zunahme der AML Therapie im niedergelassenen Sektor vorstellbar.

2. Einleitung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine bösartige Erkrankung von Vorläuferzellen des blutbildenden Knochenmarks. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, ihre Häufigkeit beträgt etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Inzidenz steigt mit dem Alter auf über 100 Fälle pro 100.000 Einwohner im Alter über 70 Jahren an [1].

Der natürliche Verlauf der AML führte 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten zum Tode. Erst nach Einführung intensiver Chemotherapie (Daunoblastin, Cytarabin) wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Bei Patienten unter 60 Jahren liegen die Raten kompletter Remissionen inzwischen bei über 70%, die Rate anhaltender Remissionen nach 5 Jahren über 30% [2]. Die Heilungsrate kann durch Konsolidierung mit allogener Stammzelltransplantation weiter gesteigert werden. Bei Patienten über 60 Jahren ist die Chemotherapie weniger effektiv: Die Rate kompletter Remissionen liegt bei etwa 50%, die Rate anhaltender Remissionen bei 15%.

Die AML ist klinisch und biologisch heterogen. Die Unterschiede in den Remissionsraten sind vor allem auf die altersabhängig unterschiedliche Biologie der Erkrankung zurückzuführen. Über 50 prognostisch relevante genetische Aberrationen wurden inzwischen identifiziert. Chemotherapie-sensitive Typen finden sich präferenziell bei jüngeren, Chemotherapie-resistente Typen häufiger bei älteren Patienten. Dazu kommt eine unter der intensiven Chemotherapie erhöhte Therapie-assoziierte Mortalität bei älteren und komorbiden Patienten.

Die AML zeigt nicht selten Beziehungen zum myelodysplastischen Syndrom (MDS), etwa durch ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik.

Hinweise auf ein MDS finden sich gehäuft bei älteren Patienten. Klinisch werden AML und MDS durch die Blastenzahl (20%) abgegrenzt, wobei auch aufgrund der Zulassung von 5-Aza-Cytidin (Vidaza®) Patienten bis 30% Blasten oft weiterhin dem MDS zugeordnet werden.

3. Stand des Wissens

3. 1. Therapie von älteren Patienten mit AML

Therapieoptionen bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Therapieoptionen bei älteren Patienten mit AML

Therapie	1. Therapieziel	2. Therapieziel
Induktion + Konsolidierung / Erhaltung (auch mit allogener SZT)	komplette Remission	langdauernde Remission, Heilung
palliative Chemotherapie	Remission	Verlängerung der Überlebenszeit
supportive Therapie	Symptomlinderung	

Standard bei der palliativen Chemotherapie ist Cytarabin oder 5-Azacytidin (bis 30% Blasten [3]). Für letztgenanntes wurde bei MDS Patienten mit bis zu 30% Blasten (IPSS INT-2, HIGH) ein Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie (rein supportiv, niedrigdosiertes Cytarabin) gezeigt. Die früher eingesetzte, orale Alternative Hydroxyharnstoff ist zytoreduktiv wirksam, erreicht aber keine Remission [4].

Eine internationale Definition für den ‚älteren‘ Patienten gibt es nicht. Die Entscheidung über die Art der Therapieempfehlung für Patienten ≥ 60 Jahre wird von folgenden Faktoren bestimmt:

- Biologie der AML mit Prädiktion des Ansprechens und der Heilungsrate
- Verfügbarkeit eines HLA kompatiblen Stammzellspenders
- Allgemeinzustand und Komorbidität

Auf der Basis der Ergebnisse deutscher Studiengruppen wurde ein Web-basierter Score für Patienten ≥ 60 Jahre entwickelt [5]. Er erlaubt eine bessere individuelle Abschätzung der Chancen auf eine komplette Remission mit intensiver Chemotherapie und des Risikos für frühe, auch Therapie-assoziierte Mortalität.

3. 2. Decitabin

3. 2. 1. Grundlagen

Decitabin gehört chemisch zur Gruppe der Pyrimidin-Analoga (Cytarabin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin u.a.). Der wesentliche pharmakologische Effekt ist die Hemmung der DNS Methyltransferase mit DNS Hypomethylierung mit zytotoxischen Effekten, aber auch mit Induktion von Differenzierung und Apoptose.

Decitabin ist wirksam in der Behandlung von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom und von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie. Die FDA hatte Decitabin (Dacogen®) im Jahr 2006 als Medikament zur Behandlung von Patienten mit definierten Stadien des Myelodysplastischen Syndroms (MDS, bis 30% Blasten) und zur Behandlung von Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) zugelassen.

Decitabin ist chemisch verwandt mit 5-Azacytidin (Vidaza®), zugelassen von der EMA zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Formen des Myelodysplastischen Syndroms (MDS), der AML bis 30% Blasten und der chronischen myelomonozytären Leukämie, siehe 3.1..

3. 2. 2. Nutzen für den Patienten

Der potenzielle Nutzen von Decitabin für Patienten mit AML oder MDS wurde in drei Phase III-Studien getestet, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Decitabin bei Patienten mit AML oder MDS

Studie / Erstautor	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neu	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	LQ ⁵ (HR ³)	ÜL ⁶ (HR ³)
Kantarjian, 2006 [6]	MDS ⁷ , Risiko intermediär / hoch	BSC ⁸	Dec	170	0 vs 17 ^{9,12} p < 0,001		+28% p < 0,05	7,8 vs 12,1 ¹³ n. s. ¹⁰
Lübbert, 2011 [7]	MDS, Risiko intermediär / hoch; Alter ≥ 60 Jahre	BSC	Dec	233	0 vs 19 ¹²	3,0 vs 6,6 0,68 ¹¹ p = 0,004	Fatigue: p < 0,0036	8,5 vs 10,1 n. s.
DACO-016 Kantarjian, 2012 [8]	AML, Zytogenetik intermediär / ungünstig, Alter ≥ 65 Jahre	Cyt oder BSC	Dec	485	7,8 vs 17,8 ¹³ p = 0,001			5,0 vs 7,7 0,85 (0,69-1,04) n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ LQ – Lebensqualität; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ AML – Akute Myeloische Leukämie, MDS – Myelodysplastisches Syndrom; ⁷ Therapie: BSC – Best Supportive Care, Cyt – Cytarabin, Dec – Decitabin, ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie (Konfidenzintervall); ¹¹ komplette und partielle Remissionen; ¹² Zeit bis zur Entwicklung einer AML oder bis zum Tod; ¹³ komplette Remission und komplette Remission ohne Normalisierung der Thrombozyten;

Die AML Studie (DACO-016) umfasste 485 Patienten. Die AML war definiert durch ≥ 20% Blasten im Knochenmark. Die Behandlung mit Decitabin führte zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate im Vergleich zur Therapie mit Cytarabin und supportiver Therapie. Die Überlebenszeit wurde um 2,7 Monate verlängert. Die Ergebnisse bei der AML sind denen beim MDS vergleichbar. Auch hier wurden Remissionsraten von 15-20% erreicht.

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der europäischen Studie mehr als verdoppelt.

3. 2. 3. Schaden für den Patienten

Decitabin wurde in der AML Studie intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Das Medikament ist subjektiv gut verträglich. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der randomisierten DACO-016 Studie im Vergleich zu Cytarabin auftraten, waren Thrombozytopenie (40 vs 35%), Anämie (34 vs 27%), febrile Neutropenie (24 vs 16%), und Pneumonie (20 vs 16%).

4. Dossier und Bewertung von Decitabin

Aufgrund des Status von Decitabin als neuem Wirkstoff für ein seltenes Leiden wurden die Daten zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens vom G-BA zusammengestellt. Das IQWiG wurde mit der Bewertung der Zahl von GKV-Patienten und den Kosten der Therapie für die gesetzlichen Krankenkassen beauftragt.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als Vergleichstherapie die Konzepte des Kontroll-Arms der Zulassungsstudie verwandt. Diese bestanden aus dem Einsatz von niedrig-dosiertem Cytarabin bei 88% und von ausschließlich supportiven Maßnahmen bei 12% der Patienten. Die Verwendung von Cytarabin entspricht dem Stand des Wissens [3]. Die Dosierung von Cytarabin in der DACO-016 Studie liegt an der unteren, empfohlenen Grenze. Bei der ebenfalls möglichen, zweimal täglichen Dosierung wäre eine höhere Remissionsrate, aber auch eine ausgeprägtere hämatologische Toxizität zu erwarten.

4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA Bericht analysiert sehr detailliert den Einfluss von Decitabin auf Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und weitere Patienten-relevante Endpunkte wie Lebensqualität, Transfusionsbedarf und Hospitalisation. Eine zusammenfassende Kategorisierung der Ergebnisse (erheblich, beträchtlich oder gering) findet sich im G-BA Bericht nicht. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland

Wir sind nicht sicher, ob die Patienten der Zulassungsstudie in allen Kriterien den Patienten entsprechen, die in Deutschland derzeit mit einer nicht-intensiven Chemotherapie behandelt werden. Über viele Jahre wurde in Deutschland eine intensive Chemotherapie auch für ältere Patienten empfohlen. Allogene Stammzelltransplantationen werden erfolgreich auch bei Patienten ≥ 65 Jahre durchgeführt. Entsprechend bestehen in den Zentren umfangreiche Erfahrungen vor allem in der supportiven Therapie zur Vermeidung und Beherrschung lebensbedrohlicher Komplikationen. Mit palliativer Chemotherapie oder ausschließlich supportiver Therapie werden vor allem Patienten in AML-unabhängig schlechtem AZ behandelt. In der Zulassungsstudie waren 75,7% der Patienten in gutem oder gering beeinträchtigten Allgemeinzustand, i.e. ECOG Status 0 oder 1. Möglicherweise würden einige dieser Patienten in Deutschland intensiver behandelt. Aktuellere Beobachtungen weisen daraufhin, dass bei einer Verbesserung des Allgemeinzustands bei älteren Patienten auch die spätere Einleitung eines kurativen Therapiekonzeptes mit allogener Stammzelltransplantation möglich ist (Bridging, [9]).

Der Einwand einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Daten betrifft auch die Prognose von Patienten mit ausschließlich supportiver Therapie im Kontroll-Arm. Supportive Therapie bedeutet bei AML-Patienten vor allem die Gabe von Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-Konzentraten sowie antibiotische Therapie. Durch die seit den 90er Jahren erstellten Leitlinien der AGIHO (Arbeitskreis für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO) ist der Standard der supportiven Therapie in Deutschland hoch. 45,7% der Patienten in der Zulassungsstudie wurden in osteuropäischen Zentren behandelt, nur 17,5% der Patienten kamen aus Westeuropa. In einer Subgruppen-Analyse der Überlebenszeit nach geographischem Hintergrund lag der Hazard Ratio zugunsten von Decitabin für die osteuropäischen Patienten bei 0,75, für die westeuropäischen Patienten bei 1,03 [8].

4. 4. Häufigkeit der Erkrankung

Exakte Daten zur Indikation ‚Nicht-intensive Chemotherapie bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML‘ liegen für Deutschland nicht vor. Eine strenge Altersbegrenzung auf ≥ 65 Jahre lehnen wir aus ärztlicher Sicht ab. Der aus den deutschen Studiendaten abgeleitete Score zur Abschätzung von Remissionschancen mit intensiver Therapie versus früher Mortalität ist für Patienten ≥ 60 Jahren geeignet.

Basierend auf zusammengefassten Schätzungen aus verschiedenen Quellen geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Zielpopulation von 585, das IQWiG von einer Spanne von 306 – 781 Patienten aus.

Informationen über bisherige Verordnungen aus dem Datenbestand der gesetzlichen Krankenkassen könnten zur Klärung der Zahlen beitragen.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 8. Auflage: 116 – 120, 2012.
2. Krug U, Röllig C, Koschmieder A et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 or older with acute myeloid leukaemia: a web-based prediction of outcomes. Lancet 376:2000-2008, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)62105-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62105-8)
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label- phase III study. Lancet Oncology. 2009;20:223-232. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8)
4. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: Comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered eligible for intensive treatment. Cancer 109:1114-1124, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496)
5. Krug U, Büchner Th, Berdel T, Müller-Tidow C: The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. Deutsche Ärzteblatt 108:863-870, 2011. DOI: [10.3238/arztebl.2011.0863](https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0863)
6. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al.: Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Cancer 106:1794-1803, 2006. DOI: [10.1002/cncr.21792](https://doi.org/10.1002/cncr.21792)
7. Lübbert M, Suci S, Baila L et al.: Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic (MDS) ineligible for

- intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 29:1987-1996, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.9245](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9245)
8. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial on decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
9. Lübbert M, Bertz H, Müller MJ, Finke J: When azanucleoside treatment can be curative: nonintensive bridging strategy before allografting in older patients with myelodysplastic syndrome / acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* Nov 5, 2012 (Epub ahead of print); DOI: [10.1200/JCO.2012.46.4222](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.4222)

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. Michael Lübbert (Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Münster), Prof. Dr. Uwe Platzbecker (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden), und Dr. Corinna Strupp (Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Düsseldorf) erarbeitet.



Prof Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



PD Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende