

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Venetoclax
neues Anwendungsgebiet: Akute
Myeloische Leukämie,
Kombinationstherapie, Erstlinie**

Berlin, den 6. Oktober 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1201,

Auftrag: A21-82, Version 1.0, Stand: 13.09.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-06-15-D-696:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.	5
Eingeschlossene Studie	5
Ergebnisse	5
Mortalität.....	5
OS	5
Morbidität	5
Nebenwirkungen	5
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens	6
Fazit	7
Literaturverzeichnis.....	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Venetoclax ist ein bei peroraler Einnahme bioverfügbares kleines Molekül, das selektiv das Bcl-2(B-cell lymphoma 2)-Protein inhibiert. Der intrinsische Apoptoseweg einer Zelle wird physiologisch durch Proteine der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die alle eine oder mehrere der vier charakteristischen homologen Proteindomänen tragen (BH1, BH2, BH3 und BH4). Die einzelnen Proteine sind auf der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert und wirken proapoptotisch oder antiapoptotisch durch die Regelung der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran („mitochondrial outer membrane permeabilization“, MOMP), die den Schlüsselschritt der Apoptose darstellt. Die proapoptotisch wirkenden Proteine der Bcl-2-Familie, wie z. B. BAK und BAX, werden unter anderem durch Bcl-2 und Bcl-xL inaktiv gehalten und durch BH3-Proteine aktiviert. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsdomäne von Bcl-2 und verdrängt die proapoptotisch wirkenden BH3-Proteine. Dadurch können Sie ihre Wirkung entfalten und eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods initiieren (1;2).

Venetoclax ist in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (3). In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Venetoclax in dieser Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT von Venetoclax

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Text erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder Azacitidin oder Decitabin

a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best-Supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Studie

Das IQWiG hat in die vorliegende Nutzenbewertung die zulassungsrelevante, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III mit der Bezeichnung Viale-A (4) eingeschlossen.

In der Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war.

Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre konnten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von 0–2, Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 aufweisen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Risiko eingeschlossen.

Insgesamt wurden in der Studie Viale-A 433 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin (VA) (N = 287) oder Placebo + Azacitidin (PA) (N = 146) randomisiert zugeteilt wurden.

Co-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und die zusammengesetzte komplette Remission (ZCR) (komplette Remission [CR] + komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes [CRi]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE).

Allerdings ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Viale-A Studie relevant. Die Teilpopulation umfasst 313 (72,3 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten (Interventionsarm VA N = 210; Komparatorarm PA N = 103).

Ergebnisse

Mortalität

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- VA 12,6 (95 % Konfidenzintervall [CI] 9,9–17,6) vs. PA 9,1 (95 % CI 6,6–11,9); Hazard Ratio (HR) 0,61 (95 % CI 0,46–0,80); $p < 0,01$

Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VA für den Endpunkt OS.

Morbidität

Es wurden keine verwertbaren Daten eingereicht.

Nebenwirkungen

Für die Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Operationalisierung „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“ gewählt, welche allerdings aus klinischer Sicht nicht für die Bewertung der Nebenwirkungsraten und der Schwere der Nebenwirkungen geeignet ist. Vielmehr hätten die kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen statistisch analysiert werden müssen.

UE gesamt

- VA 100 % (207/207) vs. PA 100 % (102/102)

Schwerwiegende UE (SUE)

- VA 84,5 % (175/207) vs. PA 75,5 % (77/102)

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad \geq 3)

- VA 98,6 % (204/207) vs. PA 95,1 % (97/102)

Abbruch wegen UE

- VA 28 % (58/207) vs. PA 22,5 % (23/102)

Spezifische UE

Kontusion

- VA 4,3 % (9/207) vs. PA 10,8 % (11/102)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

- VA 5,3 % (11/207) vs. PA 9,8 % (10/102)

Neutropenie

- VA 68,1 % (141/207) vs. PA 39,2 % (40/102)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens

Die Aussagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens beziehen sich nur auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem zytogenetischen Risiko gemäß der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie. Es wird dem IQWiG zugestimmt, dass die Wahrscheinlichkeit „Hinweis auf einen Zusatznutzen“ beträgt.

Für die Mortalität besteht ein erheblicher Zusatznutzen für VA gegenüber PA.

Für die Morbidität wurden keine aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität oder der Symptomatik eingereicht. Jedoch erreichen 59,8 % der Patientinnen und Patienten mit VA eine Transfusionsfreiheit im Hinblick auf Erythrozytenkonzentrate und 68,5 % eine Transfusionsfreiheit bezüglich Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zu 35,2 % bzw. 49,7 % der Vergleichsgruppe; beide Vergleiche ergeben einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten von VA. Dieses Ergebnis spielt für die Morbidität in der praktischen Versorgung der Patientinnen und Patienten eine wesentliche Rolle (positive Auswirkungen auf organisatorische und klinische Aspekte wie bspw. Transport zur Klinik/Praxis, Bereitstellung von Blutprodukten, Transfusionsreaktionen; Vermeidung von Blutungen, Besserung der Luftnot und anderer anämiebedingter Symptome etc.).

Das IQWiG begründet die Tatsache, dass es diese Ergebnisse nicht heranzieht, zum einen mit dem Fehlen objektiver „Kriterien (z. B. zu Laborparametern oder Symptomen) zur Gabe von Transfusionen“. Die Entscheidung, ob transfundiert wird oder nicht, ist jedoch keine, die sich nur an einem Kriterium oder mehreren objektiven Kriterien orientiert. In der klinischen Praxis werden für die Entscheidung zur Transfusion immer alle verfügbaren Befunde und damit auch subjektive Kriterien herangezogen (z. B. „Luftnot“).

Daher wird diese Ablehnung nicht akzeptiert. Zum anderen wird als Argument angeführt, dass die Beobachtungsdauer des Endpunkts im Interventionsarm deutlich länger als im Komparatorarm war, sodass „im Interventionsarm ein höherer Anteil der Patienten die Möglichkeit hatte, eine ununterbrochene Transfusionsfreiheit ... zu erreichen“. Hier hätte das IQWiG zum einen analysieren können, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm zum Zeitpunkt 4,9 Monate transfusionsfrei gewesen sind. Außerdem überzeugt dieses Argument nicht, weil die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm den sekundären Endpunkt, eine komplette Remission, bereits nach einem Therapiezyklus in 43,4 % erreicht hatten, im Komparatorarm aber nur in 7,6 % ($p < 0,001$). Somit ist es nicht wahrscheinlich, dass die Patientinnen und Patienten im Komparatorarm auch bei längerer Beobachtungsdauer eine höhere Rate an Transfusionsfreiheit erreicht hätten.

Die Daten zu den UE sind in beiden Therapiearmen vergleichbar gewesen, mit einigen Ausnahmen (z. B. Neutropenie, s. o.). In der Studie (4) war die Anzahl der Todesfälle nach 30 Tagen Therapie zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abgebrochen haben, war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Zytopenien – bekannt aus der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit B-Zell chronischer lymphatischer Leukämie mit Venetoclax – können durch eine kurze Pausierung von Venetoclax gut vermieden werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist das Ausmaß des Zusatznutzens aus Sicht der AkdÄ erheblich, nicht nur beträchtlich, weil zum einen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden

oder schweren Symptomen durch die Transfusionsfreiheit erreicht wird und zum anderen eine Vermeidung schwerwiegender oder schwerer Nebenwirkungen im Hinblick auf die Neutropenie durch eine Dosisreduktion des Venetoclax von 28 auf 21 Tage ohne Kompromittierung des Therapieerfolges möglich ist (5).

Fazit

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie und intermediärem und ungünstigem zytogenetischen Risiko, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, besteht aus Sicht der AkdÄ für Venetoclax ein [Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen](#).

Literaturverzeichnis

1. Gentile M, Petrunaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1307-1316.
2. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S: Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 645-656.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2021.
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al.: Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 617-629.
5. Wei AH, Roboz GJ, Kantarjian HM: Harnessing the therapeutic value of venetoclax: a breakthrough therapy in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2742-2748.