

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

24. April 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Venetoclax

veröffentlicht am 3. April 2017

Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Venetoclax (Venclyxto®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Symptomatik
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Venetoclax (Venclyxto®) ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der BCL2-Inhibitoren, die das Konzept der direkten Apoptose-Inhibition in die klinische Onkologie einführen. Venetoclax ist zugelassen für Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Nachweis einer del(17p13) oder TP53-Mutation, nach Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (Ibrutinib, Idelalisib) oder bei Kontraindikationen, und für Patienten mit rezidivierender/refraktärer

CLL ohne die o. b. genetischen Aberrationen, nach Chemoimmuntherapie und Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (Ibrutinib, Idelalisib). Venetoclax hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt.

Unsere Anmerkungen sind:

- Die frühe Nutzenbewertung von Venetoclax beruht auf den Daten von zwei einarmigen Phase-II-Studien. Die Darstellung der Daten im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers differiert von der Darstellung in den bisher erschienenen Publikationen.
- Venetoclax führt bei Patienten mit del17p bzw. *TP53*-Mutation in der Erst- und in der Rezidivtherapie zu sehr hohen Remissionsraten. Die Remissionen sind tief und nachhaltig.
- Venetoclax führt auch bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Vorbehandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor (Ibrutinib, Idelalisib) zu hohen Remissionsraten mit nachhaltigen Remissionsdauern. Allerdings ist die Datenbasis bei diesem heterogenen Patientenkollektiv begrenzt.
- Venetoclax führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität.
- Kritische Nebenwirkung der hohen und schnellen Wirksamkeit ist ein Tumorlyse-Syndrom, das jetzt mittels eines sehr vorsichtig einschleichenden Dosisescalationsschemas und prophylaktischer Maßnahmen vermieden werden kann.

Venetoclax gehört zusammen mit Ibrutinib und Idelalisib zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit CLL. Der Wirkmechanismus ist neu. Der langfristige Stellenwert von Venetoclax wird in den bereits initiierten Phase-III-Studien etabliert werden.

2. Einleitung

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

3. Stand des Wissens

Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörperbasierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder *TP53*-Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine sehr ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der CLL zugelassen, siehe Tabelle 1.

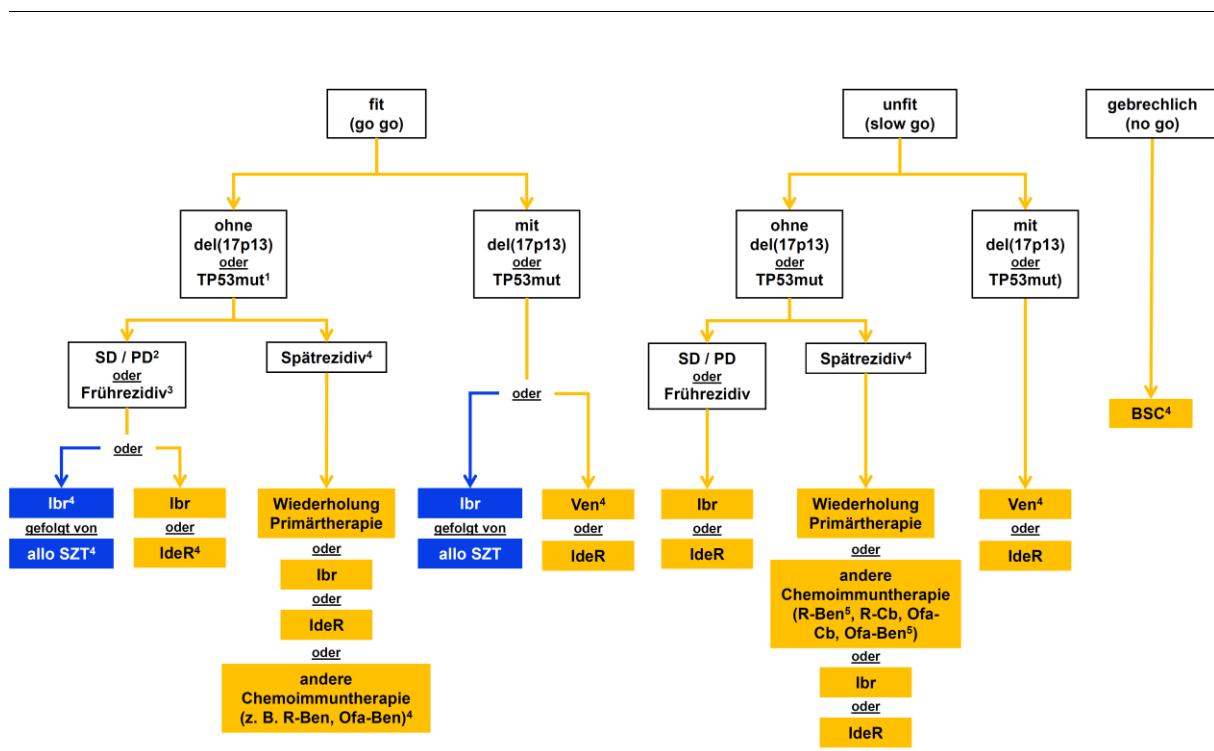
Tabelle 1: Seit 2010 neu zugelassene Arzneimittel bei der CLL

Substanzklasse	Arzneimittel	Präparatename	Datum der EMA Zulassung
Anti-CD20 Antikörper	Ofatumumab	Arzerra®	6/2010
	Obinutuzumab	Gazyvaro®	8/2014
	Rituximab	Truxima™	2/2017
B Zell-Signalwegs-Inhibitoren	Idelalisib	Zydelig®	10/2014
	Ibrutinib	Imbruvica®	11/2014
BCL-2-Inhibitor	Venetoclax	Venclyxto®	12/2016

Die Indikation zur Zweit- und Höherlinientherapie richtet sich nach der Behandlungsbedürftigkeit, dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter Behandlung, dem Auftreten einer del(17p)/TP53-Mutation (klonale Evolution) sowie nach Ansprechen und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktärität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (<2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie.

Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ² PD – Progress, SD – stabile Erkrankung; ³ Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren;

⁴ Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; ⁵ Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC – Best

Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Venetoclax, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab, Ven - Venetoclax; ⁵ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2); ⁶ zusätzlich PJP-Prophylaxe und CMV-Screening beachten;

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der chronischen lymphatischen Leukämie überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. Die Wirksamkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten wurde bisher nur in einarmigen Studien ohne Kontrollarm publiziert. Die Daten dieser Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht vollständig deckungsgleich mit den Publikationen in der Fachliteratur.

Tabelle 2: Ergebnisse publizierter, klinischer Studien zu Venetoclax bei CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
Roberts [3]	rezidiert/refraktär	-	Venetoclax	116	79,3		
Stilgenbauer [4]	del(17p13) oder TP53-Mutation; rezidiert/refraktär	-	Venetoclax	107	79,4		
M13-982 [5]	del(17p13) oder TP53-Mutation; vorbehandelt und nicht vorbehandelt	-	Venetoclax	158	77,2	27,2 Monate	71,6 ⁵
M14-032 [5]	rezidiert/refraktär; nach Vorbehandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor	-	Venetoclax	64	64,1	Median nicht erreicht	90,2 ⁶

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ Rate nach 24 Monaten; ⁶ Rate nach 12 Monaten;

Venetoclax wurde von der FDA im April 2016, von der EMA im Dezember 2016 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Venetoclax

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation ist Ibrutinib der Komparator, bei Kontraindikationen gegen Ibrutinib auch Idelalisib, wobei beide Arzneimittel ggf. bereits in der Erstlinientherapie verwendet wurden.

Bei Patienten mit refraktärer/rezidivierter CLL nach Chemoimmuntherapie und nach Therapie mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor ist der jeweils andere der beiden zugelassenen Inhibitoren (Ibrutinib oder Idelalisib) der Komparator.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich auf die Daten der pivotalen Studie M13-982 bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation und der supportiven Studie M14-032 bei Patienten

mit rezidivierter/refraktärer CLL nach Behandlung mit einem B-Zell-Signalwegs-Inhibitor. Zentren aus Deutschland waren beteiligt und stellten die Mehrheit der Patienten in der pivotalen Studie M13-982.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde in den beiden Zulassungsstudien nicht erreicht. Bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation lag die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei 71,6%, in der Studie der Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL bei 91,2%. Das sind sehr hohe Werte für dieses prognostisch sehr ungünstige Patientenkollektiv.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation bei 27,2 Monaten und war bei den rezidivierten/refraktären Patienten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht erreicht. Diese Werte sind sehr hoch für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate hämatologischer Remissionen war primärer Endpunkt beider Studien. Die Remissionsraten liegen zwischen 64,1 und 79,4%. Darüber hinaus wurden in den Zulassungsstudien komplette hämatologische Remissionen bei 9,4 – 18,4% erreicht. In Einzelfällen war keine Resterkrankung (Minimal Residual Disease) mehr nachweisbar.

4. 3. 2. 3. Symptomatik

Die Rückbildung der Lymphadenopathie ist Teil der Definition partieller bzw. kompletter Remission, siehe 4. 3. 2. 2.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der M.D. Anderson Symptom Inventory, MDASI-, EORTC QLQ-, EORTC-CLL16 und der EQ-5D-Fragebögen erhoben. Die Fragebogen sind validiert.

Mithilfe des EQ-5D wurden ab Woche 4 Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund gemessen. Zur finalen Auswertung nach 96 Wochen zeigten sich Verbesserungen in gesundheitsbezogenen und belastenden Symptomkategorien wie Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, aber auch in sozialen Kategorien wie finanzielle Beeinträchtigung.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Das optimale Nebenwirkungsmanagement von Venetoclax war ein wichtiges Thema seit den ersten erfolgreichen Behandlungen. Venetoclax ist hoch und schnell wirksam. Bei initial hoher Dosierung führte

es zu einem Tumorlyse-Syndrom, potenziell mit Todesfolge [3]. Das hat zur Einführung des jetzt obligaten Dosisescalationsschemas mit einer Testdosis von 20mg an Tag 1 und dann wöchentlicher Steigerung von 50 mg bis zu 400 mg geführt. Damit ist das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms in der Regel beherrscht.

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie (31-39%), febrile Neutropenie (5-11%), Anämie (14-22%), Thrombozytopenie (14-16%), Pneumonie (7-11%).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird auch eine Rate sekundärer Malignome von 25,9% in der Studie M13-982 aufgeführt. Hier sind auch Patienten mit Transformation in ein Richter-Syndrom aufgenommen. Es fehlt eine differenzierte Auflistung und Aufschlüsselung dieser unerwünschten Ereignisse.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Dies sind die ersten prospektiv erhobenen Daten zur Therapie von Patienten im Rezidiv oder bei Refraktärität gegenüber B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren. Diese Gruppe wird in den nächsten Jahren zahlenmäßig ansteigen.

Venetoclax führt bei diesen rezidivierten/refraktären CLL-Patienten und bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation in der Monotherapie zu sehr hohen, nachhaltigen Remissionsraten. Venetoclax führt ebenfalls zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind nur indirekte Vergleiche mit anderen zugelassenen Therapieformen möglich. Bei Patienten mit del17p bzw. TP53-Mutation ist Venetoclax sehr viel wirksamer als Chemoimmuntherapie. Die Remissionsraten liegen im Bereich von Ibrutinib und Idelalisib, die Rate kompletter Remissionen vielleicht höher. Diese vorsichtigen Aussagen treffen auch auf Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL zu.

Die besonders hohe und schnelle Wirksamkeit von Venetoclax hat initial zu dramatischen Tumorlyse-Syndromen geführt. Diese Komplikation ist jetzt allen Behandlern bewusst und wird durch ein sehr vorsichtiges, einschleichendes Dosisescalationsschema und prophylaktische Maßnahmen vermieden.

Die weiteren Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Infektionen erfordern Kontrollen, Maßnahmen der frühzeitigen Intervention, ggf. auch Prophylaxe. Die Rate an schweren Infektionen ist vergleichbar mit der einer Chemoimmuntherapie (FCR – Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) in der Primärtherapie.

Venetoclax gehört zusammen mit Ibrutinib und Idelalisib zu den wirksamsten Einzelsubstanzen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Der Wirkmechanismus der BCL2-Inhibition ist nicht auf die CLL beschränkt. Die beeindruckenden Erstergebnisse haben zur einer fast unüberschaubaren Fülle von Phase I-III-Studien zur Wirksamkeit und zum Nutzen von Venetoclax im Vergleich mit bisherigen Standardtherapien und zu möglichen Kombinationen bei verschiedenen hämatologisch-onkologischen Erkrankungen geführt.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Roberts, AW, Davids MS, Pagel JM et al.: Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 374:311-322, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257

4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17:768-778, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5)
5. Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/271/>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand