

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Oktober 2021

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

**Venetoclax  
(neues Anwendungsgebiet, AML in Kombination mit Azacitidin)**

veröffentlicht am 15. September 2021

Vorgangsnummer 2021-06-15-D-696

IQWiG Bericht Nr. 1201

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. Ereignisfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand  
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397  
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754  
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF  
info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Venetoclax (Venclyxto®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Venetoclax ist zugelassen in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz für die Therapie von Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Standardchemotherapie 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 Venetoclax**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem aktuellen Therapiestandard. Azacitidin bildet den Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Venetoclax bei Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist Viale-A, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
- Azacitidin + Venetoclax führte gegenüber Azacitidin + Placebo zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 24 Monaten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch, die Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Bei der Bewertung der schweren unerwünschten Ereignisse ist zu bedenken, dass im Venetoclax + Azacitidin Arm im Median 7 Zyklen (Spannbreite 1-30) und im Azacitidin + Placebo Arm 4,5 Zyklen (Spannbreite 1-26) durchgeführt wurden, somit die Möglichkeit der Beobachtung von Nebenwirkungen in einem älteren Patientenkollektiv im Prüfarm 1,56 Mal höher lag. Zu beachten ist die möglicherweise erhöhte Rate von Patient\*innen mit Vorhofflimmern.
- Daten zur Lebensqualität wurden erhoben, einschl. eines Fragebogens zur Fatigue. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese relevanten Daten werden im IQWiG-Bericht nicht ausgewertet.

Mit der Kombination Venetoclax / Azacitidin wird ein neuer Standard in der Therapie der AML bei Patient\*innen eingeführt, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind.

## 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]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie

biologischen Alter der Patient\*innen und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelbaren Patient\*innen kurativ, unabhängig vom Alter.

Patient\*innen mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG  $\geq 3$  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.

### 3. Stand des Wissens

Basis der Behandlung von Patient\*innen mit einem nicht durch die AML bedingten, reduzierten Allgemeinzustand ist Best Supportive Care, u. a. durch die Gabe von Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen. Als weitere Therapie wurden bisher, neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl, die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin empfohlen. Sie können gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin zu höheren Ansprechraten und zu einer Überlebensverlängerung führen [4 - 6].

Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es bei HMA-Monotherapie zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [2]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten. Obwohl randomisierte Direktvergleiche der beiden Substanzen fehlen, kann ihre Wirksamkeit als gleichwertig angesehen werden [2]. Die Auswahl der geeigneten Substanz richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten. Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea.

Eine Erweiterung der Optionen bei Patient\*innen, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, war die Zulassung des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib im Juli 2020 [7].

Eine aktuelle Weiterentwicklung ist die Kombination von 5-Azacitidin oder LDAC mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax [8]. Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der akuten myeloischen Leukämie überexprimiert. Venetoclax wurde zuerst für die Therapie der CLL eingeführt.

Daten randomisierter Studien zu Venetoclax bei der AML sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Venetoclax bei der Akuten Myeloischen Leukämie**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR/CRi Rate <sup>2</sup>	EFÜ (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )
Di Nardo, 2020 [9]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	Azacitidin + Placebo	Azacitidin + Venetoclax	313	15,5 vs 34,3 <sup>6</sup>	7,4 vs 9,0 0,63 <sup>7</sup> p < 0,001	9,1 vs 12,6 0,61 <sup>7</sup> p < 0,001
Wei, 2020 [10]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	LDAC + Placebo	LDAC + Venetoclax	211	13 vs 48 <sup>6</sup>		4,1 vs 8,4 0,70 p = 0,04

<sup>1</sup> N – Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> CR Rate – Rate kompletter Remissionen, einschl. CRi – kompletter Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; <sup>3</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> LDAC – niedrigdosiertes Cytarabin; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup>n. s. – nicht signifikant;

Venetoclax wurde in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wie auch mit LDAC von der FDA im November 2018 vorläufig und im Oktober 2020 definitiv zugelassen. Von der EMA wurde die Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz auf der Basis der Daten der VIALE-A-Studie im Mai 2021 zugelassen.

#### **4. Dossier und Bewertung von Venetoclax**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem aktuellen Standard bei Patient\*innen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind

- Hypomethylierende Substanzen (HMA): Azacitidin, Decitabin
- Glasdegib plus niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC)

Die Wahl von Azacitidin als Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht den Empfehlungen.

##### **4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung ist Viale-A, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie startete im Februar 2017. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Venetoclax-Arms.

Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 4. Juli 2020. Die Daten der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

##### **4. 3. Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben**

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In den USA war die Gesamtüberlebenszeit alleiniger primärer Endpunkt, in Japan und in der EU in Kombination mit der Rate kompletter Remissionen.

Venetoclax führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,61; Median 3,5 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten liegt im Venetoclax-Arm etwa dreifach höher als im Kontrollarm.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben**

Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. EFÜ ist ein geeigneter Endpunkt bei Patient\*innen mit AML und wurde in der Zulassungsstudie ebenfalls ausgewertet und im Dossier dargestellt.

Venetoclax führte zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,63; Median 1,6 Monate). Nach mehr als zwei Jahren liegt die Rate des ereignisfreien Überlebens im Venetoclax-Arm über 20%, während sie im Kontrollarm fast bei 0 ist.

###### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Venetoclax-Arm mit 34,3% signifikant höher als im Kontrollarm mit 15,5%, die Rate kompletter Remissionen mit und ohne vollständige hämatologische Regeneration (CR+CRi) liegt bei 65,7% versus 25,2% im Venetoclax- versus Placebo-Arm

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden in der Zulassungsstudie mittels der validierten Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ5D-VAS sowie PROMIS Cancer Fatigue SF 7a erfasst. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3$  war in beiden Armen hoch (99 im Venetoclax- vs 95% im Kontroll-Arm). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4, die unter Venetoclax häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Infektionen und Vorhofflimmern.

### 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist detailliert. Die umfangreich erhobenen Daten zu Parametern der Morbidität und der Lebensqualität werden aus methodischen Gründen nicht ausgewertet. Der Bewertungsvorschlag ist nachvollziehbar.

### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient\*innen mit neudiagnostizierter AML, die nicht für eine Chemotherapie mit kurativer Intention geeignet sind, besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft vor allem Patient\*innen im biologischen Alter >75 Jahre und/oder Patient\*innen 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. Als neuer Therapiestandard wurden die hypomethylierenden Substanzen (HMA) etabliert. Diese bildeten auch den Kontrollarm der Zulassungsstudie von Venetoclax. Hier führte die Kombination Azacitidin + Venetoclax zu einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 24 Monaten. Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist hämatologisch und mit der Grundkrankheit assoziiert. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Zu beachten ist die möglicherweise erhöhte Rate von Vorhofflimmern.

Das Ausmaß der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist in den verschiedenen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Vorgeschichte, genetische Aberration u. a.) unterschiedlich stark, aber bei allen Parametern zugunsten des Venetoclax-Arms.

Mit der Kombination Venetoclax / Azacitidin wird ein neuer Standard in der Therapie der AML bei Patient\*innen eingeführt, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind.

### 7. Literatur

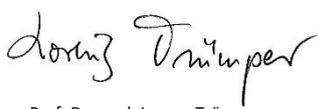
1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)

2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, Januar 2021. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html)
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E 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 28:562-569, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8329](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329)
5. 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)
6. 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)
7. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES et al.: Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. Am J Hematol 93:1301-1310, 2018. DOI: [10.1002/ajh.25238](https://doi.org/10.1002/ajh.25238)
8. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 133:7-17, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
9. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al.: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 383:617-629, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971)
10. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al.: Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol 37:1277-1284, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01600](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600)

*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. 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.*

Mit freundlichen Grüßen

**Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand