

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische
Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto) wurde am 1. Januar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 19. Mai 2021 hat Venetoclax die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. Juni 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Venetoclax nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto) gemäß Fachinformation

Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.12.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Azacitidin
oder
- Decitabin

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Venetoclax Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Azacitidin, Cytarabin, Daunorubicin, Decitabin, Doxorubicin, Etoposid, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Idarubicin, Mitoxantron und Tioguanin. Zudem ist Hydroxycarbamid im Off-Label Use ordnungsfähig.

zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:

- Glasdegib – Beschluss vom 09. Februar 2021
- Decitabin – Beschluss vom 02. Mai 2013

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 18 August 2021) - Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind

- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) oder bei CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.

Bei Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, besteht das Therapieziel in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei höchstmöglicher Lebensqualität.

In Leitlinien werden für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, die Wirkstoffe Azacitidin, Decitabin und Cytarabin jeweils als Monotherapie empfohlen. Die aktuelle NCCN-Leitlinie empfiehlt zudem neben den genannten Monotherapien und der Kombinationstherapie aus Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (HMA), die Kombinationstherapien Venetoclax in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin und Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin sowie den Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin als Monotherapie und Best Supportive Care.

Für Decitabin liegt ein Beschluss des G-BA vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung vor, in dem ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Therapie der Wahl aus Best-Supportive-Care oder Cytarabin festgestellt wurde. Aus der vorliegenden Evidenz auf Basis von systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten über Azacitidin und Decitabin geht nicht hervor, dass einer der beiden Wirkstoffe dem anderen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, überlegen ist.

Für Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 18. Februar 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) festgestellt.

Sowohl für Decitabin, als auch für Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin liegt auf Basis der jeweiligen zulassungsrelevanten Studien ein Vorteil gegenüber Cytarabin vor. Zudem hat aufgrund der neu zugelassenen Therapieoptionen, insbesondere der Kombinationstherapie aus Glasdegib in Kombination mit LDAC der Stellenwert der Cytarabin-Monotherapie im deutschen Versorgungskontext an Bedeutung verloren, sodass Cytarabin als Monotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Die Kombination aus Venetoclax mit niedrig dosiertem Cytarabin ist in Europa nicht zugelassen, weshalb diese Kombination keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Gemtuzumab Ozogamicin sollte entsprechend der Zulassung nur bei Patientinnen und Patienten verwendet werden, die für eine intensive Induktionstherapie infrage kommen, sodass Gemtuzumab Ozogamicin ebenfalls keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet darstellt.

Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit HMA eine alleinige Best-Supportive-Care nicht in Frage kommt und diese damit keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die mögliche Durchführung von begleitenden supportiven Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bleibt hiervon unberührt.

In der Gesamtschau werden auf Basis der Datenlage für Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Induktionstherapie in Frage kommen, die Monotherapien mit Azacitidin oder Decitabin sowie die Kombinationstherapie aus Glasdegib und niedrig dosierte Cytarabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) wie folgt bewertet:

Für die Behandlung der Akute Myeloischen Leukämie bei Erwachsenen, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, liegt für Venetoclax in Kombination mit HMA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax in Kombination mit HMA basiert auf der laufenden, pivotalen Studie Viale-A. Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Azacitidin mit Placebo + Azacitidin verglichen wird. Zum Vergleich der Kombination aus Venetoclax mit einer anderen HMA (Decitabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

In der Studie werden Erwachsene mit nicht vorbehandelter AML (gemäß WHO-Kriterien²) eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war. Hierbei wiesen Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre einen ECOG-PS von 0–2, Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 auf. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären

² Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20): 2391-2405.

oder ungünstigen zytogenetischen Risiko (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Klassifikation) eingeschlossen, nicht aber Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko.

Von insgesamt 433 Patientinnen und Patienten wurden 287 dem Interventionsarm (Venetoclax + Azacitidin) und 146 dem Kontrollarm (Placebo + Azacitidin) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (≥ 18 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre), Region (Europäische Union; Japan, USA; Rest der Welt; China) und zytogenetischem Risiko (intermediär; ungünstig). Die Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 78 Jahre alt, etwa 65 % hatten ein intermediäres und 35 % ein ungünstiges Risiko und etwa 40% wurden in Europa eingeschlossen.

Die Behandlung mit Venetoclax und Azacitidin erfolgte in der Studie Viale-A entsprechend den Angaben der Fachinformationen. Die Studienbehandlung erfolgte in der Regel bis zur Krankheitsprogression (gemäß der European LeukemiaNET (ELN) Kriterien³), bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüffarztes bzw. der Patientin oder des Patienten.

Die Studie wurde im Februar 2017 gestartet und dauert an. Insgesamt waren 134 Zentren aus Europa (einschließlich Deutschland), Amerika, Asien und dem Rest der Welt beteiligt.

Für die Studie Viale-A liegen 3 Datenschnitte vor. Entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers handelt es sich bei den ersten beiden Datenschnitten vom 1. Oktober 2018 und vom 4. Januar 2020 um a priori geplante Interimsdatenschnitte, bei dem 3. Datenschnitt vom 4. Juli 2020 um einen von der Food and Drug Administration (FDA) angeforderten Follow-up Datenschnitt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen. Es liegen Ergebnisse für die Ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und die zusammengesetzte komplette Remission sowie für weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) vor.

Relevante Teilpopulation der Studie Viale-A

In der Studie Viale-A wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine intensive Standardinduktionstherapie nicht geeignet war.

Basierend auf Beratungsgesprächen mit dem G-BA, wonach die in der Studie Viale-A angelegten Ein- und Ausschlusskriterien nicht vollumfänglich geeignet sind, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, hat der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation im Dossier vorgelegt.

Zur Bildung der Teilpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer im Vergleich zu den Einschlusskriterien der Studie engere Kriterien zur Definition der fehlenden Eignung für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie an. In die relevante Teilpopulation wurden nur eingeschlossen: Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre mit mindestens einer weiteren Vorerkrankung, Patientinnen und Patienten < 75 Jahre mit ECOG-PS 2 und mindestens einer

³ Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4): 424-447.

weiteren Vorerkrankung sowie Patientinnen und Patienten < 75 Jahre mit ECOG PS 3 – unabhängig weiterer Vorerkrankungen.

Die Teilpopulation umfasst 313 Patientinnen und Patienten (72,3 % der Gesamtpopulation), wovon 210 mit Venetoclax + Azacitidin und 103 mit Placebo + Azacitidin behandelt wurden.

Vor dem Hintergrund aktueller Leitlinienempfehlungen⁴, nach denen eine intensive Chemotherapie auch für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS = 2 und ohne Komorbiditäten infrage kommt, wird dieses Vorgehen als sachgerecht erachtet.

Limitation der Studie Viale-A

Die dem Beschluss zugrunde liegende Zulassung basiert auf der Kombinationstherapie von Venetoclax mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA). Aus dieser Wirkstoffgruppe sind sowohl Azacitidin als auch Decitabin von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) jeweils als Monotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die Studie Viale-A vor, in der Venetoclax in Kombination mit Azacitidin untersucht wird. Bezüglich der Kombination aus Venetoclax mit Decitabin werden keine Daten vorgelegt⁵. Im Dossier wird darauf verwiesen, dass die beiden Substanzen Azacitidin und Decitabin als Vertreter der Gruppe der HMA bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gleichwertig anzusehen sind. Zudem wird darauf verwiesen, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auch im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt wurde. Im Rahmen der Zulassung erfolgte eine Extrapolation des Effektes von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin auf Venetoclax in Kombination mit Decitabin auf Basis des vergleichbaren Wirkmechanismus⁶.

Sowohl aus dem Dossier, als auch aus dem Stellungnahmeverfahren gehen keine näheren Informationen bezüglich einer Übertragbarkeit der Effekte von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin auf die Kombination aus Venetoclax mit Decitabin hervor. Somit verbleibt eine relevante Unsicherheit zu der Fragestellung der Nutzenbewertung, inwieweit die der vorliegenden Bewertung zugrunde liegenden Ergebnisse aus der Studie Viale-A zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können, insbesondere auch hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit sieht es der G-BA in der vorliegenden Bewertung dennoch als sachgerecht, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen über Venetoclax in Kombination mit Azacitidin hinaus, also in Kombination mit HMA, auf Basis der Studie Viale-A zu bewerten.

⁴ Gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Röllig et al., Akute Myeloische Leukämie (AML): Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021), European Society For Medical Oncology (Heuser et al., Acute Myeloid Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up. 2020) und European LeukemiaNet (Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4): 424-447).

⁵ Dossierbewertung des IQWiG (A21-82)

⁶ Venclyxto - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/004106/II/0030: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie Viale-A wurde das Gesamtüberleben als Ko-primärer Endpunkt erhoben. Die Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin führt im Vergleich zu Placebo + Azacitidin zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben.

Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

Morbidität

Remission

Der Endpunkt Remission stellte in der Studie Viale-A den ko-primären Endpunkt dar. Operationalisiert war der Endpunkt als Auftreten einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (CRi). Die CR war definiert durch eine absolute Neutrophilenzahl $> 103/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $> 105/\mu\text{l}$, Erythrozyten-Transfusionsunabhängigkeit, Knochenmark mit $< 5\%$ Blasten, Abwesenheit von zirkulierenden Blasten und Blasten mit Auerstäbchen sowie der Abwesenheit von extramedullärem Krankheitsbefall. Die CRi war definiert durch die Kriterien einer CR, wobei eine Neutrophilenzahl $\leq 103/\mu\text{l}$ und/oder eine Thrombozytenzahl $\leq 105/\mu\text{l}$ und/oder Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit erlaubt war.

Für die vorliegende Bewertung liegen die Analysen nach Prüfarzteinschätzung vor, da nach dem Erreichen des primären Endpunktes keine weiteren Auswertungen durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) erfolgte.

Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant.

In der vorliegenden Studie wurde CR/CRi entsprechend der genannten Kriterien überwiegend durch Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks erfasst. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für weitere patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Weiterhin ist unklar, ob dem Erreichen des CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen der CR.

Der Endpunkt CR/CRi wird in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.

Transfusionsunabhängigkeit

In der Studie Viale-A ist der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit (keine Transfusionen von entweder Thrombozyten oder Erythrozyten) von ≥ 8 Wochen während der Behandlungsphase, d.h. zwischen erster Studienmedikation und einem der folgenden Ereignisse: letzte Gabe der Studienmedikation + 30 Tage, Tod oder Beginn der nachfolgenden Therapie (abhängig davon, was zuerst eintritt). Die Gabe von Transfusionen erfolgt in der Studie Viale-A patientenindividuell und orientiert sich an lokalen Leitlinien.

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit ≥ 24 Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.

Diese Analysen werden bezüglich der gemeinsamen Auswertung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sowie auf Basis von Ereigniszeitanalysen als hinreichend adäquat erachtet. Aufgrund der erheblichen Unterschiede in den medianen Beobachtungsdauern der Behandlungsarme ist jedoch nach wie vor von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Zudem ergeben sich Unsicherheiten, da die mediane Beobachtungszeit im Komparatorarm kürzer als 24 Wochen ist. Auf Basis aller vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur vollständigen Transfusionsfreiheit (über ≥ 8 , ≥ 16 und ≥ 24 Wochen) zeigt sich jedoch ein konsistenter Effekt zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch das längere Beobachtungsintervall nicht weiter erhöht wird. Zudem haben die klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren dargelegt, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bereits nach einem Therapiezyklus eine CR erreicht hat, im Komparatorarm jedoch nur ein geringer Anteil. Es sei somit unwahrscheinlich, dass die Patientinnen und Patienten im Komparatorarm auch bei längerer Beobachtungsdauer eine höhere Rate an Transfusionsfreiheit erreicht hätten.

Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes. Im Stellungnahmeverfahren werden keine neuen Informationen vorgelegt, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie Viale-A erfolgt ist. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entspricht das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität. Demnach richtet sich die Transfusionsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten nicht nur nach laborchemischen Parametern (z.B. Hb-Wert), sondern orientiert sich sehr an patientenindividuellen Faktoren wie den Symptomen des Patienten, dem Alter und Begleiterkrankungen. Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über ≥ 24 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.

Vor dem Hintergrund, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, wird der positive Effekt von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin unter Berücksichtigung der Größe des Effektes sowie den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren für die vorliegende Bewertung trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten als ein relevantes Ergebnis herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie Viale-A anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte in der Studie Viale-A wird begrüßt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen bereits zu Zyklus 3, dem ersten Erhebungszeitpunkt während der Behandlung mit der Studienmedikation, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen jedoch als nicht verwertbar eingeschätzt und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie Viale-A mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer Veränderung um ≥ 7 Punkte sowie ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den geringen Rücklaufquoten werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum Gesundheitszustand nicht herangezogen.

Insgesamt liegt für die Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Venetoclax in Kombination mit HMA für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vor. Dieser wird im vorliegenden Anwendungsgebiet, bei dem mit der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, unter Berücksichtigung der Größe des Effektes sowie den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren für die vorliegende Bewertung trotz Unsicherheiten herangezogen.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Viale-A-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den geringen Rücklaufquoten werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Lebensqualität nicht herangezogen.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität können keine Vor- oder Nachteile von Venetoclax + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

In den dargestellten Gesamtraten zu Nebenwirkungen sind neben den therapiebezogenen Unerwünschten Ereignissen (UE) auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein können. Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier für die Nutzenbewertung auf die schwierige spezifische Abgrenzung zwischen UEs und Progressionsereignissen in dieser Indikation, weshalb er auf eine Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit ohne die möglichen, jedoch nicht eindeutig zuordenbaren krankheitsbezogenen bevorzugten Begriffe (PTs) verzichtet. In den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind jeweils nur wenige Ereignisse enthalten, die eine Progression der Grunderkrankung abbilden können (z. B. die Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen), sodass die Gesamtraten ohne Einschränkungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Der genannte Endpunkt „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (SOC)“ ist jedoch als spezifisches UE in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für vor.

Bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden im Dossier für die Nutzenbewertung Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch jeglicher Wirkstoffkomponenten vorgelegt. Unklar bleibt, ob beim Abbruch grundsätzlich beide Wirkstoffkomponenten abgebrochen werden sollten bzw. ob die Behandlung mit 1 Wirkstoffkomponente fortgesetzt werden konnte. Grundsätzlich wird für die Nutzenbewertung die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente als sachgerecht angesehen. Ergebnisse aus dem 2. Datenschnitt zum Therapieabbruch von Venetoclax bzw. Azacitidin deuten darauf hin, dass in der Regel beide Wirkstoffkomponenten gemeinsam abgebrochen wurden, sodass in der vorliegenden Bewertung die Therapieabbrüche aufgrund von UE trotz der genannten Unsicherheit zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Spezifische UE

Für die spezifischen UEs Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Für den Endpunkt Neutropenie (zusammengesetzt aus Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Agranulozytose, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis [schwere UEs]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) sowie ein Nachteil für den Endpunkt Neutropenie für die Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie Viale-A Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen. Daten zum Vergleich von Venetoclax in Kombination mit einer anderen HMA (Decitabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, der als deutlicher Vorteil für Venetoclax in Kombination mit HMA bewertet wird. Dieser wird vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegt ein Vorteil von Venetoclax in Kombination mit HMA für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vor. Dieser wird im vorliegenden Anwendungsgebiet, bei dem bei der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, unter Berücksichtigung der Größe des Effektes sowie den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren für die vorliegende Bewertung trotz Unsicherheiten herangezogen.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) sowie ein Nachteil für den Endpunkt Neutropenie.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, für Venetoclax in Kombination mit HMA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie Viale-A, in der Venetoclax + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin verglichen wird. Relevant für die Nutzenbewertung ist hierbei die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten zu patientenberichteten Endpunkten vor. Für den Morbiditätsendpunkt Transfusionsunabhängigkeit ergeben sich Unsicherheiten in Bezug auf die Validität der Ergebnisse und der Operationalisierung des Endpunktes in der vorliegenden Studie.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs und spezifischen UEs wird als hoch eingestuft. Für den Endpunkt schwere UEs ist aufgrund des frühen Eintretens von Ereignissen im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE ist von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit auszugehen.

Eine relevante Unsicherheit liegt dahingehend vor, inwieweit die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie Viale-A zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Venetoclax + Azacitidin auch auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können, insbesondere auch hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen.

Darüber hinaus ergibt sich eine Limitation in der Repräsentativität der Studie Viale-A für die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet, da für Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risiko keine Daten vorliegen.

Diese Limitationen führen dazu, dass trotz des insgesamt geringen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene, die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Venclyxto mit dem Wirkstoff Venetoclax: „Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Azacitidin
oder
- Decitabin
oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Es liegen Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie Viale-A vor, in der Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird. Daten zum Vergleich von Venetoclax in Kombination mit einer anderen HMA (z. B. Decitabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Ebenso liegen keine Daten für Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko vor.

Für das Gesamtüberleben liegt ein deutlicher Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin vor, der vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine deutliche Verbesserung gewertet wird.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich ein Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit. Vor dem Hintergrund, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, wird dieser Vorteil trotz Unsicherheiten herangezogen.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Für die Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail zeigen sich jedoch Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) sowie ein Nachteil für den Endpunkt Neutropenie für Venetoclax + Azacitidin.

Relevante Unsicherheiten ergeben sich dahingehend, inwieweit die in der Studie Viale-A gezeigten patientenrelevanten Vorteile auch auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit HMA festgestellt wird.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagte Obergrenze stellt tendenziell eine Überschätzung dar, da die aktuelleren Registerdaten eher im Bereich der Untergrenze liegen. Für die Obergrenze werden deshalb die Patientenzahlen aus dem letzten Beschluss im Anwendungsgebiet (Glasdegib, Beschluss vom 18. Februar 2021) zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Venetoclax bedingten Risiken hinsichtlich eines Tumorlysesyndroms (TLS), sowie Informationen zur strikten Einhaltung des Dosistitrationsschemas und Maßnahmen zur Risikominimierung für Venetoclax in der aktualisierten Fachinformation. Die Patientenkarte enthält eine Liste der Symptome eines TLS, um Patientenaktionen zu veranlassen, einschließlich der sofortigen medizinischen Betreuung im Falle ihres Auftretens, und Patientenverhalten zur Prävention eines TLS; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihre Patientenkarte jederzeit mit sich zu tragen.

Für Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risiko gemäß NCCN-Klassifikation⁷ liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

⁷ NCCN Guidelines Version 2, 2016 for Acute Myeloid Leukemia

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	1 x täglich	365	1	365
in Kombination mit				
Azacitidin	an Tag 1-7 eines 28-Tage-Zyklus	13	7	91
oder				
Decitabin	an Tag 1-5 eines 28-Tage-Zyklus	13	5	65
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin	an Tag 1-7 eines 28-Tage-Zyklus	13	7	91
Decitabin	an Tag 1-5 eines 28-Tage-Zyklus	13	5	65
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	1 x täglich	365	1	365
Cytarabin	an Tag 1-10 2 x täglich eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸

⁸ Statistisches Bundesamt. (2018). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax	Tag 1: 100 mg	Tag 1: 100 mg	1 x 100 mg	365	1 455 x 100 mg
	Tag 2: 200 mg	Tag 2: 200 mg	2 x 100 mg		
	anschließend: 400 mg	anschließend: 400 mg	4 x 100 mg		
in Kombination mit					
Azacitidin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91	91 x 150 mg
oder					
Decitabin	20 mg/m ² = 38 mg	38 mg	1 x 50 mg	65	65 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91	91 x 150 mg
Decitabin	20 mg/m ² = 38 mg	38 mg	1 x 50 mg	65	65 x 50 mg
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Cytarabin	20 mg	40 mg	1 x 40 mg	130	130 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,03 €	1,77 €	0,00 €	5 924,26 €
Azacitidin 150 mg	1 PIS	716,53 €	1,77 €	89,28 €	625,48 €
Decitabin 50 mg	1 PKI	1 242,11 €	1,77 €	0,00 €	1 240,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin 150 mg	1 PIS	716,53 €	1,77 €	89,28 €	625,48 €
Decitabin 50 mg	1 PKI	1 242,11 €	1,77 €	0,00 €	1 240,34 €
Glasdegib maleat 100 mg	30 FTA	13 776,64 €	1,77 €	783,51 €	12 991,36 €
Cytarabin 40 mg	10 ILO	35,07 €	1,77 €	1,14 €	32,16 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 11. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Venetoclax beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 26. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. November 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	18. Mai 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021/ 26. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	03. November 2021; 17. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken