



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Venetoclax

Vom 2. Dezember 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	20
5.	Beschluss .....	22
6.	Anhang .....	31
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	37
2.	Bewertungsentscheidung.....	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung .....	37
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47

5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	47
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.....	80
5.3	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH.....	85
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA.....	90
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	97
5.6	Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH.....	104
5.7	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	109
5.8	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer.....	114
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	127
5.10	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).....	144
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>152</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	152
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	166

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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-Taxe (Lauer-Taxe) 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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  
*oder*
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

---

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

### 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 Induktionstherapie 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 Induktionschemotherapie 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 Induktionschemotherapie 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-Kriterien<sup>2</sup>) eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war. Hierbei wiesen Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahre einen ECOG-PS von 0–2, Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 auf. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären 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 ( $\geq 18$  bis  $< 75$  Jahre;  $\geq 75$  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) Kriterien<sup>3</sup>), bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten.

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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  $\geq 75$  Jahre mit mindestens einer weiteren Vorerkrankung, Patientinnen und Patienten  $< 75$  Jahre mit ECOG-PS 2 und mindestens einer 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 Leitlinienempfehlungen<sup>4</sup>, 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 vorgelegt<sup>5</sup>. Im Dossier wird darauf verwiesen, dass die beiden Substanzen Azacitidin und Decitabin als Vertreter der

---

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> Dossierbewertung des IQWiG (A21-82)

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 Wirkmechanismus<sup>6</sup>.

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 Zusatznutzens.

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

### 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

---

<sup>6</sup> Venclxyto - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/004106/II/0030: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

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  $\geq 8$  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  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von  $\geq 24$  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  $\geq 24$  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  $\geq 8$ ,  $\geq 16$  und  $\geq 24$  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  $\geq 24$  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  $\geq 10$  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  $\geq 7$  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 krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  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 $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) 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](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-Klassifikation<sup>7</sup> 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.

---

<sup>7</sup> 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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>8</sup>

<sup>8</sup> 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](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 2: 200 mg  anschließend: 400 mg	Tag 1: 100 mg  Tag 2: 200 mg  anschließend: 400 mg	1 x 100 mg  2 x 100 mg  4 x 100 mg	365	1 455 x 100 mg
in Kombination mit					
Azacitidin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91	91 x 150 mg
oder					
Decitabin	20 mg/m <sup>2</sup> = 38 mg	38 mg	1 x 50 mg	65	65 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91	91 x 150 mg
Decitabin	20 mg/m <sup>2</sup> = 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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



## 5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. November 2021 (BAnz AT 17.12.2021 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Venetoclax gemäß dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Venetoclax**

Beschluss vom: 2. Dezember 2021  
In Kraft getreten am: 2. Dezember 2021  
BAnz AT 27.12.2021 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2021):**

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 2. Dezember 2021):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz gegenüber Azacitidin:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>9</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

### Studie Viale-A:

Studiendesign: doppelblind, multizentrisch, RCT

Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 04.07.2020

relevante Teilpopulation: enger gefasste Kriterien für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie infrage kommen<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-82) und dem Addendum (A21-138), sofern nicht anders indiziert.

<sup>10</sup> 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 – Zugriff: 17.06.2021) und 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 – Zugriff: 17.06.2021)

## Mortalität

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	210	12,6 [9,9; 17,6] 138 (65,7)	103	9,1 [6,6; 11,9] 90 (87,4)	0,61 [0,46; 0,80] < 0,001 AD: 3,5 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Remission – ergänzend dargestellt</b>					
<b>Rate der CR + CRi (Nach Prüfarzt)</b>	210	138 (65,7)	103	26 (25,2)	2,60 [1,83; 3,70] < 0,001
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen)</b>					
Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen)	210	k. A. 74 (35,2)	103	k. A. 18 (17,5)	1,95 [1,16; 3,27] 0,010
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>					
Keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>
Keine verwertbaren Daten

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</b>
Keine verwertbaren Daten

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	207	0,1 [0,0; 0,1] 207 (100,0)	102	0,1 [0,1; 0,1] 102 (100,0)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	207	1,3 [0,9; 1,7] 175 (84,5)	102	1,6 [1,0; 2,6] 77 (75,5)	1,12 [0,85; 1,47] 0,429
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	207	0,2 [0,1; 0,4] 204 (98,6)	102	0,5 [0,2; 0,6] 97 (95,1)	1,28 [1,00; 1,64] 0,061
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	207	n. e. 58 (28,0)	102	n. e. [22,2; n. b.] 23 (22,5)	1,08 [0,66; 1,76] 0,767

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Kontusion <sup>d</sup> (PT, UEs)	207	n. e.  9 (4,3)	102	n. e.  11 (10,8)	0,31 [0,13; 0,77] 0,008 AD: n.e.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kom- plikationen (SOC, schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3))	207	n. e.  11 (5,3)	102	n. e. [20,7; n. b.]  10 (9,8)	0,40 [0,16; 1,00] 0,043 AD: n.e.
Neutropenie <sup>e</sup> (PTs, schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3))	207	1,8 [1,0; 2,5]  141 (68,1)	102	7,5 [3,1; n. b.]  40 (39,2)	2,04 [1,43; 2,91] < 0,001 AD: 5,7 Monate
<p><sup>a</sup> Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig); keine Angaben zu Stratifizierungsfaktoren für den Endpunkt Transfusionsfreiheit</p> <p><sup>b</sup> p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig); keine Angaben zu Stratifizierungsfaktoren für den Endpunkt Transfusionsfreiheit</p> <p><sup>c</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>d</sup> Möglicherweise Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p><sup>e</sup> Prädefinierter Endpunkt, der in Modul 4 A als UE von speziellem Interesse dargestellt wird. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad ≥ 3 Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranulozytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus</p>					

## 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-Induktionschemotherapie infrage kommen

ca. 560 bis 840 Patientinnen und Patienten

### 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](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-Klassifikation<sup>11</sup> liegen keine Daten vor.

### 4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	76 962,48 €
in Kombination mit	
Azacitidin	56 918,68 €
oder	
Decitabin	80 622,10 €
Gesamt:	133 881,16 € - 157 584,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azacitidin	56 918,68 €

<sup>11</sup> NCCN Guidelines Version 2, 2016 for Acute Myeloid Leukemia

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Decitabin	80 622,10 €
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	
Glasdegib	158 061,55 €
Cytarabin	418,08 €
Gesamt:	158 479,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Azacitidin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	91	7 371 €
Decitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	65	5 265€
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	10	130	10 530 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Venetoclax  
(neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)**

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. November 2021 (BAnz AT 17.12.2021 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Venetoclax gemäß dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Venetoclax**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2021):

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 2. Dezember 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

---

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz gegenüber Azacitidin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie Viale-A:

Studiendesign: doppelblind, multizentrisch, RCT

Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 4. Juli 2020

relevante Teilpopulation: enger gefasste Kriterien für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie infrage kommen<sup>2</sup>

Mortalität

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
Gesamtüberleben	210	12,6 [9,9; 17,6] 138 (65,7)	103	9,1 [6,6; 11,9] 90 (87,4)	0,61 [0,46; 0,80] < 0,001 AD: 3,5 Monate

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-82) und dem Addendum (A21-138), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> 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 – Zugriff: 17. Juni 2021) und 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 – Zugriff: 17. Juni 2021)



### Morbidität

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>

### Remission – ergänzend dargestellt

Rate der CR + CRi (Nach Prüfarzt)	210	138 (65,7)	103	26 (25,2)	2,60 [1,83; 3,70] < 0,001
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>

### Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen)

Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen)	210	k. A. 74 (35,2)	103	k. A. 18 (17,5)	1,95 [1,16; 3,27] 0,010
------------------------------------	-----	--------------------	-----	--------------------	-------------------------------

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Keine verwertbaren Daten

### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Keine verwertbaren Daten

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Keine verwertbaren Daten

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

### Unerwünschte Ereignisse gesamt

	207	0,1 [0,0; 0,1] 207 (100,0)	102	0,1 [0,1; 0,1] 102 (100,0)	–
--	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	---

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	207	1,3 [0,9; 1,7] 175 (84,5)	102	1,6 [1,0; 2,6] 77 (75,5)	1,12 [0,85; 1,47] 0,429
--	-----	---------------------------------	-----	--------------------------------	-------------------------------

### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	207	0,2 [0,1; 0,4] 204 (98,6)	102	0,5 [0,2; 0,6] 97 (95,1)	1,28 [1,00; 1,64] 0,061
--	-----	---------------------------------	-----	--------------------------------	-------------------------------



Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	207	n. e. 58 (28,0)	102	n. e. [22,2; n. b.] 23 (22,5)	1,08 [0,66; 1,76] 0,767
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Kontusion <sup>d</sup> (PT, UEs)	207	n. e. 9 (4,3)	102	n. e. 11 (10,8)	0,31 [0,13; 0,77] 0,008 AD: n. e.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	207	n. e. 11 (5,3)	102	n. e. [20,7; n. b.] 10 (9,8)	0,40 [0,16; 1,00] 0,043 AD: n. e.
Neutropenie <sup>e</sup> (PTs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	207	1,8 [1,0; 2,5] 141 (68,1)	102	7,5 [3,1; n. b.] 40 (39,2)	2,04 [1,43; 2,91] < 0,001 AD: 5,7 Monate

- a Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig); keine Angaben zu Stratifizierungsfaktoren für den Endpunkt Transfusionsfreiheit
- b p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig); keine Angaben zu Stratifizierungsfaktoren für den Endpunkt Transfusionsfreiheit
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- d Möglicherweise Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können
- e Prädefinierter Endpunkt, der in Modul 4 A als UE von speziellem Interesse dargestellt wird. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad ≥ 3 Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranulozytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

## 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

ca. 560 bis 840 Patientinnen und Patienten

## 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](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 Dosisstratifikationschemas und Maßnahmen zur Risikominimierung für Venetoclax in der aktualisierten Fachinformation. Die Patientenkarte enthält eine Liste der Symptome eines TLS, um Patientenaktionen zu veranlassen, ein-



schließlich 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-Klassifikation<sup>3</sup> liegen keine Daten vor.

#### 4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	76 962,48 €
in Kombination mit	
Azacitidin	56 918,68 €
oder	
Decitabin	80 622,10 €
Gesamt:	133 881,16 € – 157 584,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azacitidin	56 918,68 €
Decitabin	80 622,10 €
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	
Glasdegib	158 061,55 €
Cytarabin	418,08 €
Gesamt:	158 479,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Azacitidin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	7	91	7 371 €
Decitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	5	65	5 265 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	10	130	10 530 €

#### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>3</sup> NCCN Guidelines Version 2, 2016 for Acute Myeloid Leukemia

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Venetoclax eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. November 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Venetoclax
- **Handelsname:** Venclyxto
- **Therapeutisches Gebiet:** Akute Myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-15-D-696)

#### Modul 1

(pdf 256,26 kB)

#### Modul 2

(pdf 362,68 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,05 MB)

#### Modul 4

(pdf 10,69 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,36 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Venetoclax (Venclyxto)

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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA):

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

Stand der Information: September 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,11 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2021
  - Mündliche Anhörung: 25.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Venetoclax - 2021-06-15-D-696*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombin

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.12.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.04.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. Oktober 2021 um 12:13 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Venetoclax**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	06.10.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	28.09.2021
Astellas Pharma GmbH	28.09.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA	01.10.2021
Novartis Pharma GmbH	04.10.2021
SERVIER Deutschland GmbH	04.10.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.10.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	06.10.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	07.10.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	06.10.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Dr. Klee	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Li	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Sternberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Wolfram	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Dr. Ederle	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hülsmans	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Astellas Pharma GmbH</b>						
Frau Dr. Burzik	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Hösch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH&amp;Co. KGaA</b>						
Frau Bazarganipour	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Glogger	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Pfister	ja	nein	nein	nein	nein	nein
SERVIER Deutschland GmbH						
Frau Dr. Klein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Glaser	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Ziegler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Bullinger	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Röllig	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Venetoclax (Venclyxto®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1201) von Venclyxto® (Venetoclax) in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (Hypomethylating Agent, HMA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1).</p> <p>Die <b>AML</b> ist eine hochaggressive, schnell fortschreitende, maligne hämatologische Erkrankung, die bei Erwachsenen die häufigste Form akuter Leukämien darstellt und sich innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten entwickelt (2-4). Aufgrund der hohen Aggressivität schreitet sie rasant fort und führt unbehandelt bei der Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Monaten und bei allen Patienten innerhalb eines Jahres zum Tod (3).</p> <p>Für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, sind bisher nur sehr begrenzte aktive Therapieoptionen mit unzufriedenstellenden klinischen Ergebnissen verfügbar. Diese Patientengruppe umfasst insbesondere diejenigen Patienten, die aufgrund ihres Alters, des allgemeinen Gesundheitszustandes und / oder Komorbiditäten nicht mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden können, weil die zu erwartenden Komplikationen und Toxizität einer intensiven Therapie einen möglichen Nutzen übersteigen (3).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bis zur Zulassung der Venetoclax in Kombination mit HMA wurden HMA und niedrigdosiertes Cytarabin (Low-Dose Cytarabine, LDAC) als Monotherapie für diese Patientengruppe eingesetzt, wobei HMA einen vorrangigen Stellenwert in der Versorgung hatten (3, 5-9). Der Stellenwert von LDAC in der Versorgung ist aufgrund der geringeren Effektivität im Vergleich zu den HMA bereits vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung stark in den Hintergrund gerückt (10-13). Mit diesen Therapien bleibt die Prognose für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin schlecht (14). Unter einer HMA-Monotherapie konnte eine mediane Überlebenszeit von 7 – 10 Monaten erreicht werden, während eine LDAC-Monotherapie ein medianes Gesamtüberleben von nur 10 Wochen bis 6 Monaten erzielen konnte (15-18).</p> <p>Seit 2020 ist Glasdegib in Kombination mit LDAC für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, in Deutschland zugelassen (19). Die Zulassung basiert auf einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,3 auf 8,3 Monate verglichen mit LDAC als Monotherapie, die in einer offenen randomisierten Phase-II-Studie bei 132 Patienten (davon 116 mit AML) gezeigt werden konnte (20). In Betrachtung der vergleichbaren Effektivität zu den etablierten HMA-Monotherapien (16, 17) wird die Kombination von Glasdegib mit LDAC in der Onkopedia-Leitlinie nur mit zweiter Priorität empfohlen (3).</p> <p>Insgesamt sind daher speziell für neu diagnostizierte AML-Patienten, die aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten, Allgemeinzustandes oder weiterer patientenindividueller Faktoren nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, zurzeit nur limitierte Therapieoptionen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verfügbar. Die Prognose dieser Patienten bleibt trotz der verfügbaren Therapieoptionen weiterhin sehr schlecht und es besteht Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen und einer langanhaltenden Remission führen und dabei verträglich sind.</p> <p>Seit dem 19. Mai 2021 steht für Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, <b>Venetoclax in Kombination mit HMA</b> (Azacitidin oder Decitabin) zur Verfügung. Venetoclax ist der erste und bisher einzig zugelassene, hochspezifisch potente und oral verfügbare Inhibitor des antiapoptotischen BCL-2-Proteins (21, 22). Über seinen Wirkungsmechanismus adressiert Venetoclax ein innovatives, wichtiges Therapieprinzip zur hocheffektiven Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit, was eine zentrale Bedeutung für das Überleben in der AML darstellt.</p> <p>Die Venetoclax-Kombination stellt eine innovative, zielgerichtete Therapieoption dar, die zum ersten Mal seit Jahrzehnten die Überlebensprognose der unbehandelten AML-Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit signifikant gegenüber dem bisherigen Therapiestandard HMA verlängert hat. Weitere Wirkstoffkombinationen, die sich für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Erforschung befanden, konnten aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht zur Zulassung gebracht werden (23-25).</p> <p>Die hohe Wirksamkeit der Venetoclax-Kombinationstherapie wurde in einer internationalen qualitativ hochwertigen randomisierten doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit insgesamt 433 Patienten untersucht (Studie VIALE-A, M15-656) (26-29). Unter</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin zeigte sich auf Basis der Ergebnisse der Studie VIALE-A eine <b>bisher nicht erreichte, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> in dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation (Gesamtpopulation: mediane Überlebenszeit unter Venetoclax-Kombination 14,7 Monate vs. unter Azacitidin 9,6 Monate). Auch <b>alle</b> weiteren <b>Ergebnisse zur Wirksamkeit</b>, unter anderem Ansprechen und Transfusionsunabhängigkeit, waren statistisch signifikant zugunsten der Venetoclax-Kombinationstherapie. Das Verträglichkeitsprofil von Venetoclax war dabei gut charakterisiert, prognostizierbar und durch adäquate Maßnahmen gut kontrollierbar.</p> <p>Dabei sind die Ergebnisse der Studie VIALE-A auf die Kombination mit Decitabin übertragbar. Die beiden Substanzen Azacitidin und Decitabin haben einen ähnlichen Wirkmechanismus und sind mit Blick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit gemäß den Ergebnissen großer retrospektiver und prospektiver Analysen als gleichwertig anzusehen (3, 30-33). Die Übertragbarkeit wurde durch die Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt (34).</p> <p>Unter Berücksichtigung der hohen Aggressivität der Erkrankung, der schwer zu behandelnden Patientenpopulation und im Kontext der verfügbaren Therapieoptionen stellen die Studienergebnisse zur Kombinationstherapie mit Venetoclax eine <b>erhebliche und bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) <b>dar</b>.</p> <p>Mit Blick auf die Evidenz zu Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet hat die Venetoclax-Kombinationstherapie einen neuen Therapiestandard in der Versorgung der Patienten in</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland gesetzt und wird als erste Empfehlung in den Leitlinien genannt (3).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG auf Basis der Ergebnisse der Studie VIALE-A zu der Empfehlung, dass es für Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit einer HMA gibt (1). Diese Empfehlung basiert auf einer Abwägung der positiven Effekte von der Therapie mit der Venetoclax-Kombination im Endpunkt Gesamtüberleben (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen) und einer Auswahl der positiven und negativen Effekte in einigen Endpunkten zur Verträglichkeit (jeweils Anhaltspunkt, Ausmaß unterschiedlich).</p> <p>AbbVie begrüßt übergeordnet ausdrücklich diese positive Bewertung durch das IQWiG. Der hohe Stellenwert der Kombinationstherapie mit Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet wird auch im Kontext dieser Bewertung sehr deutlich. Dennoch möchte AbbVie zu einigen Aspekten der Bewertung durch das IQWiG Stellung nehmen.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hohe klinische Bedeutung und Patientenrelevanz des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit.</li><li>2. Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit einer HMA</li></ol>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Berechnung der Therapiekosten unter Berücksichtigung der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27	<p><b>1. Hohe klinische Bedeutung und Patientenrelevanz des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit.</b></p> <p>Im Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu Venetoclax wurden die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit aufgrund dessen Patientenrelevanz eingereicht und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Entsprechend der Studienplanung wurde die Transfusionsunabhängigkeit definiert als Anteil der Patienten, die <math>\geq 56</math> Tage (8 Wochen) keine Transfusionen von Thrombozyten bzw. Erythrozyten erhalten haben. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt zum Anteil der Patienten, die über einen Zeitraum von <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math> Wochen transfusionsunabhängig waren. <b>Die Ergebnisse aller im Dossier vorgelegten Analysen zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Venetoclax gegenüber der ZVT</b> (siehe auch Tabelle 1 weiter unten).</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die vollständige Freiheit von Transfusionen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt wird, da Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet u.a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an</p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>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 <math>\geq 8</math> 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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit einer AML verabreicht werden. Allerdings zieht das Institut die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit mit folgenden Begründungen nicht heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das IQWiG weist darauf hin, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorgehen würde, aufgrund welcher Kriterien Transfusionen verabreicht wurden – es fehle eine einheitliche Richtlinie mit jeweiligen Kriterien.</li> <li>- Das IQWiG empfiehlt, die Transfusionsfreiheit gesamt für Thrombozyten und Erythrozyten zu betrachten.</li> <li>- Das IQWiG weist auf die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen hin, sodass im Interventionsarm ein höherer Anteil der Patienten die Möglichkeit hatte, eine ununterbrochene Transfusionsfreiheit über einen längeren Zeitraum zu erhalten als im Kontrollarm.</li> </ul> <p>Anmerkung: AbbVie begrüßt die Anerkennung der Relevanz des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit für die Patienten. Jedoch sieht AbbVie das in der Studie VIALE-A genutzte Vorgehen zur Transfusionsgabe</p>	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit <math>\geq 24</math> Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.</p> <p>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 <math>\geq 8</math>, <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und auch die geplanten und im Dossier vorgelegten Operationalisierungen des Endpunktes für die Bewertung des Zusatznutzens als <b>geeignet</b> an, sodass ein klinischer und patientenrelevanter Vorteil der Kombinationstherapie mit Venetoclax belegt werden kann. Auf die vom IQWiG genannten Punkte wird Abbvie im Folgenden näher eingehen.</p> <p><u>Die Transfusionsunabhängigkeit im Anwendungsgebiet der AML ist patientenrelevant:</u></p> <p>Die Transfusionsfreiheit stellt für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet – gerade bei älteren und/oder komorbiden Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand – ein patientenrelevantes Ereignis dar. Die langfristige Vermeidung von Transfusionen und die Vermeidung damit in Verbindung stehender Risiken und Komplikationen wirken sich - als direkter Ausdruck der effektiven und langanhaltenden Krankheitskontrolle - positiv auf die Morbidität aus und tragen zur Lebensqualität des Patienten bei (35-38). Die Transfusionsfreiheit in einem Zeitintervall von mindestens 56 Tagen bzw. 16 oder 24 Wochen ist dabei unter Berücksichtigung der begrenzten Überlebenszeit der AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, als langfristig zu sehen.</p> <p>Auch von den klinischen Fachexperten wird eine langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit in der AML als eine direkte</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gesehen und dementsprechend als patientenrelevant eingestuft (10) und wurde vom G-BA (12) im Verfahren zu Glasdegib eindeutig bestätigt.</p> <p>Der Anerkennung der Patientenrelevanz der Transfusionsunabhängigkeit möchte AbbVie daher ausdrücklich zustimmen.</p> <p><u>Vorgehen für die Transfusionsgabe ist im Kontext der klinischen Praxis angemessen:</u></p> <p>Die Entscheidung zur Gabe von Thrombozyten- oder Erythrozyten-Transfusionen erfolgte in der Studie VIALE-A patienten-individuell nach Ermessen des jeweiligen Arztes. Die Transfusionen werden in Orientierung an die lokalen Leitlinien, unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren wie z.B. des klinischen Zustands sowie bestimmter vorbestehender Erkrankungen des Patienten durchgeführt. Die gewählte Herangehensweise ist im Kontext der Therapie der AML erforderlich. Einheitliche Kriterien auf Basis von Laborparametergrenzen und / oder Auflistung der starren Kriterien wären nicht umsetzbar, gegenüber den teilnehmenden Patienten unethisch und spiegeln nicht die Praxisrealität wider.</p> <p>Auch im Nutzenbewertungs-Verfahren zu Glasdegib wurde diese Art der Erhebung der Transfusionsunabhängigkeiten bestätigt: „Es</p>	<p>fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über <math>\geq 24</math> Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist klinisch nachvollziehbar, dass es nicht nach starren Regeln ist, dass es auch auf das Befinden des Patienten ausgerichtet ist“ [Zitat Herr Kulig, (10)].</p> <p>Des Weiteren ist mit Blick auf das Studiendesign ebenfalls von keinem Einfluss der patienten-individuellen Vorgehensweise auf die Ergebnisse auszugehen. Bei der VIALE-A handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Studie. Weder der Patient noch der Arzt wusste, in welchem Studienarm sich der Patient befunden hat. Die Entscheidung für oder gegen eine Transfusion wurde daher unabhängig von der Kenntnis der Studienarmzuteilung getroffen. Damit ist der beobachtete Therapieeffekt nicht auf die theoretischen Unterschiede in einzelnen Studienzentren respektive individuelle Vorgehensweise zurückzuführen.</p> <p>Ungeachtet dessen ist auch mit Blick auf die Ergebnisse festzustellen, dass es für die Endpunkte zur Transfusionsunabhängigkeit keinerlei Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region gibt [siehe Modul 4 (39)], was zusätzlich bestätigt, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil zugunsten von Venetoclax gegenüber der ZVT keinerlei regionalen Unterschieden unterliegt.</p> <p>Insgesamt sieht AbbVie damit die patienten-individuelle Vorgehensweise zur Transfusionsgabe in der Studie VIALE-A als erforderlich, praxisnah und unabhängig vom Therapiearm der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten an. Damit sind die folgenden Auswertungen zur Transfusionsunabhängigkeit zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p><u>Die gemeinsame Betrachtung von Thrombozyten und Erythrozyten und die Adjustierung auf unterschiedliche Beobachtungszeiten belegen die statistisch signifikanten Vorteile der Venetoclax-Kombinationstherapie:</u></p> <p>Neben den bereits im Dossier dargestellten Ergebnissen der Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten und Erythrozyten, die einen erheblichen Zusatznutzen aufzeigen, legt AbbVie ergänzende Transfusionsunabhängigkeitsanalysen zur gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten und Erythrozyten vor. Diese umfassen die Auswertung zur Transfusionsfreiheit über den Zeitraum von mindestens 56 Tagen, 16 und 24 Wochen und werden analog zur Methodik im Dossier mit Hilfe relativer Risiken bewertet.</p> <p>Darüber hinaus wird mit Blick auf die Kritik des IQWiG zur unterschiedlichen Beobachtungsdauer und konform mit den im Methodenpapier 6.0 (40) beschriebenen Anforderungen eine zeitadjustierte Analyse vorgelegt. Dabei wird die Zeit bis zum Beginn einer erstmalig auftretenden langfristigen Transfusionsunabhängigkeit von 56 Tagen, 16 Wochen und 24</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Wochen in Form einer Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>Hier zeigt sich analog zu den einzelnen Auswertungen der Thrombozyten und Erythrozyten im Dossier auch bei der gemeinsamen Auswertung von Thrombozyten und Erythrozyten mittels relativem Risiko eine statistisch signifikante Überlegenheit der Venetoclax-Kombinationstherapie in der Transfusionsunabhängigkeit über 56 Tage, 16 Wochen und 24 Wochen (Tabelle 1). Auch die zeitadjustierte Auswertung mittels Hazard Ratio für Thrombozyten und Erythrozyten separat und gemeinsam zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Venetoclax-Kombinationstherapie (Tabelle 1), was sich ebenfalls in der frühen Trennung der Therapierarme in den Kaplan-Meier-Kurven zeigt (Abbildung 1-3).</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (VIALE-A)</p> <table border="1" data-bbox="286 1125 1176 1364"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit / Operationalisierung</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th colspan="2">Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin</th> </tr> <tr> <th>Venetoclax +Azacitidin</th> <th>Azacitidin</th> <th>RR (95 %-KI) p-Wert</th> <th>HR (95 %-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit / Operationalisierung	Patienten mit Ereignis n (%)		Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin		Venetoclax +Azacitidin	Azacitidin	RR (95 %-KI) p-Wert	HR (95 %-KI) p-Wert						
Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit / Operationalisierung	Patienten mit Ereignis n (%)		Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin													
	Venetoclax +Azacitidin	Azacitidin	RR (95 %-KI) p-Wert	HR (95 %-KI) p-Wert												

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	<b>Thrombozyten und Erythrozyten</b>				
	<b>56 Tage</b>	119 ( 56.7)	28 ( 27.2)	2.10 (1.48, 2.96) <b>&lt;.0001</b>	2.76 (1.81, 4.20) <b>&lt;.0001</b>
	<b>16 Wochen</b>	93 ( 44.3)	22 ( 21.4)	2.07 (1.38, 3.12) <b>0.0004</b>	2.26 (1.42, 3.61) <b>0.0004</b>
	<b>24 Wochen</b>	74 ( 35.2)	18 ( 17.5)	2.01 (1.27, 3.19) <b>0.0030</b>	1.95 (1.16, 3.27) <b>0.0101</b>
	<b>Erythrozyten</b>				
	<b>56 Tage</b>	122 ( 58.1)	29 ( 28.2)	2.07 (1.48, 2.90) <b>&lt;.0001</b>	2.76 (1.83, 4.18) <b>&lt;.0001</b>
	<b>16 Wochen</b>	99 ( 47.1)	23 ( 22.3)	2.11 (1.43, 3.13) <b>0.0002</b>	2.31 (1.46, 3.64) <b>0.0002</b>
	<b>24 Wochen</b>	79 ( 37.6)	18 ( 17.5)	2.15 (1.36, 3.40) <b>0.0011</b>	2.07 (1.23, 3.46) <b>0.0047</b>
	<b>Thrombozyten</b>				
	<b>56 Tage</b>	136 ( 64.8)	46 ( 44.7)	1.45 (1.14, 1.85) <b>0.0025</b>	1.78 (1.26, 2.50) <b>0.0004</b>
	<b>16 Wochen</b>	111 ( 52.9)	37 ( 35.9)	1.47 (1.10, 1.98) <b>0.0105</b>	1.53 (1.05, 2.23) <b>0.0211</b>
	<b>24 Wochen</b>	94 ( 44.8)	29 ( 28.2)	1.59 (1.12, 2.26) <b>0.0093</b>	1.53 (1.00, 2.33) <b>0.0422</b>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das 95% KI der Ereignisraten wurde mittels exakter Binomialverteilung ermittelt. Das RR wurde mittels Mantel-Haenszel Methode berechnet; das 95% KI und der dazugehörige p-Wert wurden mittels Normalverteilung (Wald-Test) konstruiert; fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation ersetzt. Das HR mit KI wurde durch ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet, der zugehörige p-Wert basiert auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test; für Patienten ohne Ereignis erfolgte die Zensierung zum Datum des Datenschnitts, der Krankheitsprogression, des bestätigten morphologischen Rezidivs, des Beginn der Nachbehandlungstherapie oder des Therapieendes + 30 Tage, je nachdem was früher eintrat. Ein <math>RR &gt; 1</math> und ein <math>HR &gt; 1</math> stellt einen Vorteil für die Behandlung mit Venetoclax dar.</p> <p>Analysezeitpunkt: 04. Juli 2020; Analyseset: FAS; Stratifizierungsfaktoren: Alter, zytogenetischer Status</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

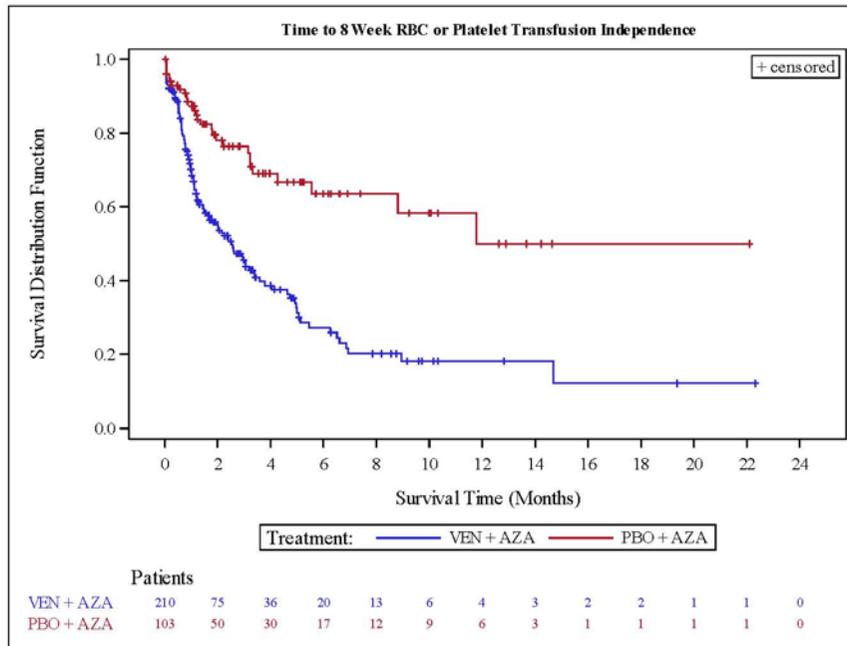


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Transfusionunabhängigkeit (56 Tage; Thrombozyten und Erythrozyten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Viale-A)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

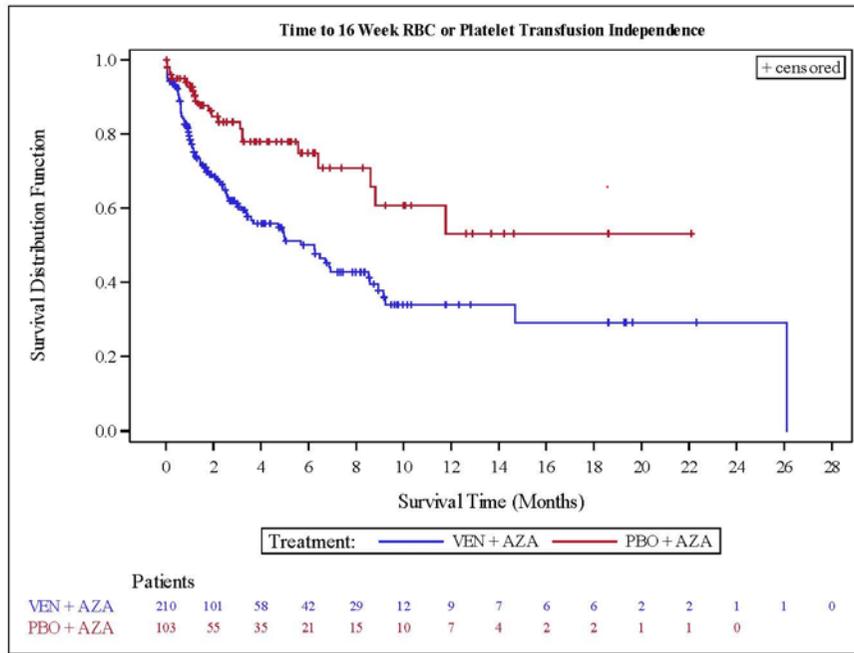


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Transfusionunabhängigkeit (16 Wochen; Thrombozyten und Erythrozyten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Viale-A)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

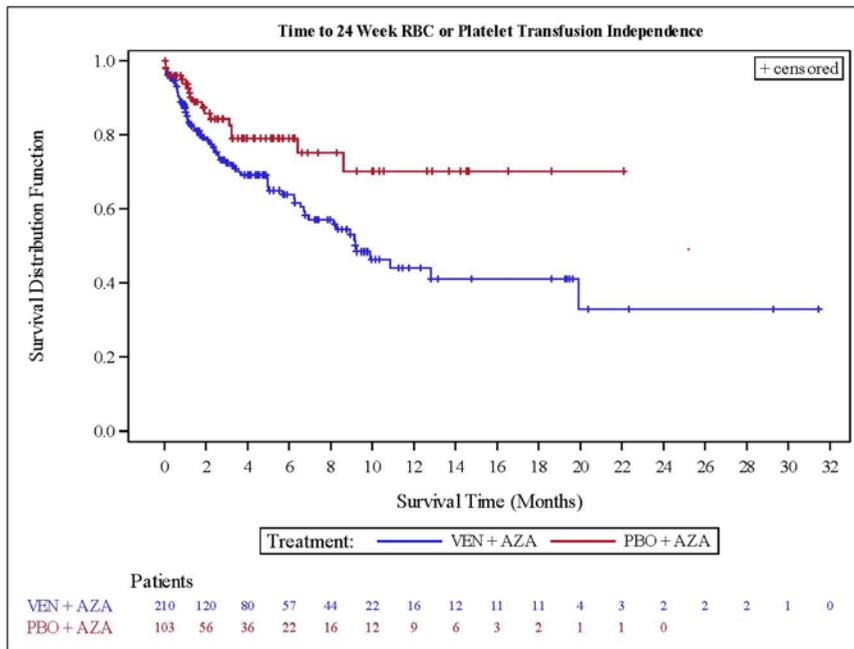


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Transfusionunabhängigkeit (24 Wochen; Thrombozyten und Erythrozyten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Viale-A)

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend zeigt die Venetoclax-Kombinationstherapie <b>für alle Operationalisierungen</b> des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit statistisch signifikante und klinisch relevante, vorteilhafte Effekte gegenüber ZVT.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu der langfristigen Transfusionsunabhängigkeit sind für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Effektgröße und Robustheit der Ergebnisse über alle Operationalisierungen hinweg rechtfertigen aus Sicht von AbbVie die Ableitung eines <b>Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> für Venetoclax in Kombination mit HMA vs. ZVT in diesem Endpunkt.</p>	
S.6, S.29, S.31, S.34, S.36-38	<p><b>2. Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit einer HMA</b></p> <p>Aus Sicht von AbbVie hat die Abwägung des Zusatznutzens der Therapie im Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, unter Berücksichtigung der patientenrelevanten, erheblichen Therapievorteile von Venetoclax bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens <b>und</b> der langfristigen Transfusionsfreiheit im Kontext verfügbarer limitierter Therapieoptionen und des</p>	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

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrads der Erkrankung zu erfolgen. Die Verträglichkeitsendpunkte sind in der Gesamtschau zu betrachten, sowohl unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu übergeordneten Endpunkten (hier zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen) als auch der Bedeutung einzelner unerwünschter Ereignisse (UE) für Patienten und Therapiemanagement. Auf dieser Basis sieht AbbVie für die Verträglichkeit in der Gesamtschau keinen zusätzlichen Schaden. Die erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben und der Transfusionsunabhängigkeit begründen in der vorliegenden Situation einen <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Venetoclax in Kombination mit HMA.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit einer HMA. Die Empfehlung des IQWiG resultiert aus der Abwägung des positiven Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Venetoclax) und positiver (Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Kontusion) und negativer Effekte (Neutropenien) in ausgewählten Endpunkten zur Verträglichkeit. Bei der Bewertung der häufigen UE wählt das IQWiG u.a. den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Systemorganklasse [SOC]) aus. Als Operationalisierung wird dabei die Ebene der schweren UE ausgewählt und auf Basis des Hazard</p>	<p>(Decitabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ratio (HR) von 0,4 mit Konfidenzintervall [KI] von [0,16; 1,00], p=0,043 ein geringerer Schaden von Venetoclax mit Ausmaß gering attestiert. Die Transfusionsunabhängigkeit zieht das IQWiG nicht zur Bewertung heran.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>AbbVie begrüßt die insgesamt positive Bewertung und mit Blick auf die Relevanz und Größe des Effekts die Einordnung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als erheblich. Auch ist eine ausgewogene Darstellung der Effekte zu Verträglichkeitsendpunkten größtenteils nachvollziehbar.</p> <p>Auf folgende Punkte geht AbbVie jedoch näher ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Darstellung der häufigen Nebenwirkungen Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in der Ergebnistabelle der Nutzenbewertung des IQWiG ist unvollständig.</li> <li>- Die Saldierung der positiven und negativen Effekte nach der Anzahl der positiven und negativen Effekte im Kontext der Therapiesituation ist nicht nachvollziehbar: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Aus den Endpunkten zur Verträglichkeit lässt sich in der Gesamtschau kein Schaden von Venetoclax ableiten.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) 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.</p> <p>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, für Venetoclax in Kombination mit HMA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Ergebnisse zu allen Endpunkten inklusive der langfristigen Transfusionsunabhängigkeit belegen im Kontext des untersuchten, schwer therapierbaren Krankheitsbilds eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der einen erheblichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit HMA rechtfertigt.</li> </ul> <p>Die einzelnen Punkte werden nachfolgend ausführlich erläutert.</p> <p><u><i>Darstellung der häufigen Nebenwirkungen Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in der Ergebnistabelle der Nutzenbewertung des IQWiG ist unvollständig</i></u></p> <p>Es bleibt aus der Nutzenbewertung unklar, warum sich das IQWiG bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die (alleinige) Operationalisierung auf Ebene der schweren UE entscheidet. Da die Methoden zur Auswahl der spezifischen Operationalisierung nicht in der Nutzenbewertung beschrieben sind, sind neben der Operationalisierung des Endpunktes als schwere UE auch die schwerwiegenden Ereignisse darzustellen – diese besitzen per Definition einen zumindest gleichwertigen Grad an klinischer Bedeutung, sind unmittelbar mit</p>	<p>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Eine relevante Unsicherheit liegt dahingehend vor, inwieweit die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie Viale-A zu</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kurz- und langfristigen Beeinträchtigungen der Patienten assoziiert und dadurch patientenrelevant. AbbVie empfiehlt daher, zusätzlich die Operationalisierung des Endpunktes über die Ebene der schwerwiegenden UE zu bewerten. Hier zeigen die Ergebnisse mit einem HR von 0,13 [0,04; 0,45], <math>p &lt; 0,001</math> einen Vorteil, den man nach IQWiG Methodik zur Ausmaßbestimmung als erheblich einstuft.</p> <p><u>Kein zusätzlicher Schaden in den Endpunkten zur Verträglichkeit:</u></p> <p>Wie im Dossier ausführlich dargestellt, trat im Hinblick auf die Verträglichkeit in allen Hauptkategorien inklusive UE aller Grade, SUE, schwere UE nach CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, UE, die zum Abbruch jeglicher Medikation sowie zum Tod führten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>In den weiteren häufigsten Endpunkten zur Verträglichkeit zeigten sich statistisch signifikante Effekte <b>sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Venetoclax</b>.</p> <p>Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Venetoclax betreffen u.a. die Kategorie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Bei der Berücksichtigung der Ergebnisse zu diesem Punkt ist dabei aus Sicht von AbbVie auch die</p>	<p>patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Venetoclax + Azacitidin auch auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können, insbesondere auch hinsichtlich der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationalisierung als SUE zu zeigen. Weitere statistisch signifikante Vorteile zeigen sich in der PT Kontusion.</p> <p>Die statistisch signifikanten Effekte zuungunsten der Venetoclax-Kombinationstherapie beruhen über die Kategorien hinweg in erster Linie auf den Neutropenien. Neutropenien gehören zu dem Krankheitsverlauf der AML und kommen bei Patienten mit AML häufig vor. Bereits vor dem Start der Venetoclax-Therapie wies ein substanzieller Anteil (68,4 %) der Patienten in der Studie VIALE-A als Basiswert eine Grad 3-4 Neutropenie auf. Die schweren Neutropenie-/febrilen Neutropenie-Ereignisse und die schwerwiegenden febrilen Neutropenie-Ereignisse wurden häufig am Anfang der Therapie beobachtet und verbesserten sich im Verlauf der Behandlung. Nur in seltenen Fällen führte eine Neutropenie (insg. bei 2 aus 207 Patienten) bzw. eine febrile Neutropenie (insg. bei 3 aus 207 Patienten) unter Behandlung von Venetoclax zum Abbruch jeglicher Medikation. Außerdem war auf der entsprechenden SOC-Ebene ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der Behandlungsabbruchrate zwischen den beiden Studienarmen festzustellen (3,9 % vs. 3,9 %). Außerdem wurde kein Todesfall im Zusammenhang mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems inklusive Neutropenien und febriler Neutropenien beobachtet. Auch zeigte sich mit Blick auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein negativer Einfluss der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Insgesamt war das Auftreten von UE wie der Neutropenie bei der Venetoclax-Kombinationstherapie in der vorliegenden Patientenpopulation daher vorhersagbar und mit den derzeit implementierten Maßnahmen (Dosismodifikationen und Einsatz einer antiinfektiven Therapieprophylaxe) zur Risikominimierung und den Richtlinien der Standardpraxis gut handhabbar und kontrollierbar. Die Fachinformation enthält entsprechende Hinweise dazu, um eine rasche Diagnose und Behandlung zu ermöglichen (21).</p> <p>Auch generell stimmt das Verträglichkeitsprofil von Venetoclax in der Studie VIALE-A mit den bisherigen Beobachtungen in den klinischen Studien mit einer Venetoclax-Therapie überein, insbesondere in bisherigen Studien bei Patienten mit AML (29). Es wurden keine neuen Risiken für Venetoclax identifiziert (41). Das im Studiensetting aufgetretene, gut charakterisierte, kontrollierbare und durch geeignete Maßnahmen handhabbare Verträglichkeitsprofil der Venetoclax-Kombinationstherapie ist von großer klinischer Bedeutung und hat sich auch in der Praxis bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt kann auf Basis dieser Ergebnisse für die Verträglichkeit in der Gesamtschau weder ein geringerer noch ein zusätzlicher Schaden für Venetoclax belegt werden.</p> <p><u>Die Ergebnisse zu allen Endpunkten belegen einen erheblichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit HMA</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie ist das Vorgehen des IQWiG in der Nutzenbewertung und eine Saldierung der positiven und negativen Effekte nach deren Anzahl im Kontext der untersuchten Therapiesituation und der Studieneffekte nicht angemessen.</p> <p>Neben der <b>erheblichen</b> Verlängerung des <b>Gesamtüberlebens</b> unter Venetoclax-Kombinationstherapie, zeigen sich auch im Endpunkt <b>Transfusionsunabhängigkeit</b> erhebliche Vorteile für Venetoclax <b>über alle Operationalisierungen und Analysen hinweg</b> (siehe Tabelle 1 oben), die bei der Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Die Transfusionsfreiheit bildet unter Berücksichtigung der begrenzten Überlebenszeit der AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, eine langfristige Vermeidung der Transfusionslast ab. Zusätzliche positive Ergebnisse ergeben sich neben dem PT Kontusion in den <u>schwerwiegenden Ereignissen</u> der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komplikationen, die das IQWiG nicht betrachtet. Diesen positiven Effekten stehen negative Effekte in Neutropenien gegenüber. Die Ergebnisse für die Verträglichkeit sind dennoch insgesamt in der Gesamtschau zu betrachten. Die Ergebnisse für die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. In den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein negativer Einfluss der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. In der Gesamtschau der Ergebnisse für die Verträglichkeit ist damit weder ein geringerer noch ein zusätzlicher Schaden für Venetoclax belegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Darstellung der Ergebnisse zu Verträglichkeitsendpunkten (häufige UE) ist mit Blick auf die Vollständigkeit der Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf Ebene der schwerwiegenden UE zu ergänzen.</p> <p>Bei der Abwägung der Therapieeffekte ist die Aggressivität der AML-Erkrankung und die unzufriedenstellende Therapiesituation zu berücksichtigen. In dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation ohne intensive Therapiemöglichkeit stellen die Studienergebnisse zur Kombinationstherapie mit Venetoclax, insbesondere durch die statistisch signifikante und klinisch</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens zusammen mit der langfristigen Verbesserung der Transfusionsunabhängigkeit, im Kontext der verfügbaren Therapieoptionen eine <b>erhebliche und bis jetzt nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar</b>, die einen <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzens</b> von Venetoclax in Kombination mit HMA rechtfertigen.</p> <p>Mit Blick auf die Evidenz zu Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet hat die Therapie mit Venetoclax in Kombination mit HMA den neuen Therapiestandard in der Versorgung der Patienten in Deutschland gesetzt (3).</p>	
S. 44	<p><b>3. Berechnung der Therapiekosten unter Berücksichtigung der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Mit dem Schreiben vom 07.09.2021 wurde AbbVie vom G-BA über die Anpassung der ZVT informiert (42). Infolge der Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die Monotherapie mit LDAC aus den Optionen der ZVT entfernt und die Kombination aus Glasdegib und LDAC aufgenommen. Laut G-BA lautet die zweckmäßige</p>	<p><b>Jahrestherapiekosten:</b></p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind</u></p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
	<p>Vergleichstherapie von Venetoclax in Kombination mit HMA wie folgt: <i>Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin.</i></p> <p>AbbVie stimmt dieser Änderung zu und legt auf Basis der Anpassung der ZVT eine Aktualisierung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Des Weiteren aktualisiert AbbVie die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für den Wirkstoff Azacitidin (43).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten soll entsprechend den Anpassungen in der ZVT und der wirtschaftlichsten Packung von Azacitidin aktualisiert werden.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 531 1563 576">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1563 531 2072 576">Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 576 2072 624"><b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 624 1563 671">Venetoclax</td> <td data-bbox="1563 624 2072 671">76 962,48 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 671 2072 719">in Kombination mit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 719 1563 767">Azacitidin</td> <td data-bbox="1563 719 2072 767">56 918,68 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 767 2072 815">oder</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 815 1563 863">Decitabin</td> <td data-bbox="1563 815 2072 863">80 622,10 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 863 1563 911">Gesamt:</td> <td data-bbox="1563 863 2072 911">133 881,16 € - 157 584,58 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 911 2072 959"><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 959 1563 1007">Azacitidin</td> <td data-bbox="1563 959 2072 1007">56 918,68 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1007 1563 1054">Decitabin</td> <td data-bbox="1563 1007 2072 1054">80 622,10 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1198 1054 2072 1102">Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1102 1563 1150">Glasdegib</td> <td data-bbox="1563 1102 2072 1150">158 061,55 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1150 1563 1198">Cytarabin</td> <td data-bbox="1563 1150 2072 1198">418,08 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1198 1563 1246">Gesamt:</td> <td data-bbox="1563 1198 2072 1246">158 479,63 €</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1198 1278 2072 1326">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021)</p>		Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>		Venetoclax	76 962,48 €	in Kombination mit		Azacitidin	56 918,68 €	oder		Decitabin	80 622,10 €	Gesamt:	133 881,16 € - 157 584,58 €	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		Azacitidin	56 918,68 €	Decitabin	80 622,10 €	Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin		Glasdegib	158 061,55 €	Cytarabin	418,08 €	Gesamt:	158 479,63 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient																																
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>																																	
Venetoclax	76 962,48 €																																
in Kombination mit																																	
Azacitidin	56 918,68 €																																
oder																																	
Decitabin	80 622,10 €																																
Gesamt:	133 881,16 € - 157 584,58 €																																
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>																																	
Azacitidin	56 918,68 €																																
Decitabin	80 622,10 €																																
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin																																	
Glasdegib	158 061,55 €																																
Cytarabin	418,08 €																																
Gesamt:	158 479,63 €																																

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (akute myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2021 17.09.2021. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-82.html>.
2. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien (Hrsg), Ausgabe 4. 2017.
3. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Heuser M, Manz MG, et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie – Akute Myeloische Leukämie (AML). Januar 2021.
4. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2015;373(12):1136-52.
5. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
6. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2020;31(6):697-712.
7. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Leukemia Research. 2019;82:36-42.
8. Braess J. Paradigmenwechsel bei der AML-Therapie. Journal Onkologie. 2020.
9. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol. 2017;96(12):1993-2003.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V: Wirkstoff Glasdegib (D-565)2021 17.09.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-579/2021-01-12\\_Wortprotokoll\\_Glasdegib\\_D-565.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-579/2021-01-12_Wortprotokoll_Glasdegib_D-565.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie, Kombination mit Cytarabin (LDAC))2021 17.09.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_BAnz.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC))2021 17.09.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf).
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V2021 17.09.2021. Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/glasdegib/glasdegib-dgho-stellungnahme-20201222.pdf>.
14. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. Leuk Res. 2015;39(2):183-91.

15. Vey N. Low-intensity regimens versus standard-intensity induction strategies in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1-11.
16. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
17. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2670-7.
18. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
19. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Daurismo® 25 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 06/2021) - Glasdegib. 2021.
20. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-89.
21. AbbVie Deutschland GmbH Co K. G. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 06/2021) – Venetoclax. 2021.
22. Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2019;32(2):145-53.
23. Mei P. Helsinn Group and MEI Pharma Discontinue the Phase 3 Study with Pracinostat in AML after Completing Interim Analysis2020 23.09.2021. Available from: <https://www.meipharma.com/press-releases/helsinn-group-and-mei-pharma-discontinue-phase-3-study-pracinostat-aml-after-0>.
24. Astellas Pharma GmbH. Astellas Reports XOSPATA® (gilteritinib) in Combination with Azacitidine Did Not Meet Endpoint of Overall Survival in Newly Diagnosed FLT3 Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia Patients Ineligible for Intensive Induction chemotherapy 2020 23.09.2021. Available from: [https://www.astellas.com/system/files/news/2020-12/20201221\\_en\\_1\\_1.pdf](https://www.astellas.com/system/files/news/2020-12/20201221_en_1_1.pdf).
25. Pfizer Inc. A combination study of PF-04449913 (Glasdegib) and Azacitidine in untreated MDS, AML and CMML Patients (BRIGHT 1012): Clinical trial results2020 23.09.2021. Available from: <https://www.pfizer.com/combination-study-pf-04449913-glasdegib-and-azacitidine-untreated-mds-aml-and-cmml-patients-bright>.
26. ClinicalTrials.gov. NCT02993523 – Titel: A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy2021 06.04.2021. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993523>.
27. EuCTR. 2016-001466-28 – Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Inelig [...]0000 06.04.2021. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001466-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001466-28).
28. Who Ictpr. NCT02993523 – Titel: A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy2020 06.04.2021. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523>.

29. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29.
30. Wen B, You W, Yang S, Du X. Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Experimental Hematology & Oncology.* 2020;9(1):3.
31. Zeidan AM, Fenaux P, Gobbi M, Mayer J, Roboz G, Krauter J, et al. Comparative results of azacitidine and decitabine from a large prospective phase 3 study in treatment naïve acute myeloid leukemia (tn-AML) not eligible for intensive chemotherapy. EHA Library – Oral Presentation – S142. 2020.
32. Zeidan AM, Wang R, Wang X, Shallis RM, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, et al. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. *Blood Adv.* 2020;4(10):2192-201.
33. Labrador J, Martínez-Cuadrón D, de la Fuente A, Rodríguez-Veiga R, Serrano J, Tormo M, et al. Azacitidine Vs. Decitabine in Unfit Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the Pethema Registry. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):25-7.
34. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: Venclyxto (Venetoclax). 2021.
35. Gavillet M, Noetzli J, Blum S, Duchosal MA, Spertini O, Lambert JF. Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *Haematologica.* 2012;97(12):1929-31.
36. Buckstein R, Chodirker L, Geddes M, Zhu N, Christou G, Sabloff M, et al. Intermittent Transfusion Independence Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Transfusion Dependent MDS. *Blood.* 2019;134(Supplement 1):5416.
37. Ramos F, Thépot S, Pleyer L, Maurillo L, Itzykson R, Bargay J, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res.* 2015;39(3):296-306.
38. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Schuh AC. Response Kinetics and Clinical Benefits of Nonintensive AML Therapies in the Absence of Morphologic Response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(2):e66-e75.
39. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Venetoclax (Venclyxto). Modul 4A. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Stand 11.06.2021). 2021.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden – Version 6.0 vom 5. November 2020 24.09.2021. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
41. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(12):2795-804.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-291-z (2020-B-192). Venetoclax zur Behandlung der neu diagnostizierten Akuten Myeloischen Leukämie (Stand 07.09.2021). 2021.
43. AbbVie Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten (Stand 01.10.2021). 2021.

## 5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 27. September 2021 >>
Stellungnahme zu	<< Venetoclax/Venclyxto >>
Stellungnahme von	<< GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. September 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Cobolimab (GSK4069889A) ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der für die Behandlung der neu diagnostizierten AML in Patienten, die für eine intensive Chemotherapie ungeeignet sind, zugelassen werden soll.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Auf S. 1, sowie im Anhang E auf S. 75 führt das IQWiG die Einbindung von externen Sachverständigen, sowie von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf (<sup>1</sup>IQWiG, 2021).</p> <p>Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung ging sowohl eine Rückmeldung von einem externen Sachverständigen als auch eine Rückmeldung von einem eingebundenen Betroffenen beziehungsweise einer Patientenorganisation ein.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen sehr. Aus Sicht von GSK stellt dies einen wertvollen Blickwinkel bei der Dossierbewertung dar, der dabei hilft die aktuelle Versorgungslandschaft sowie die Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte fundiert zu verstehen und zu bewerten.</p>	
<p>Auf S. 7 der Nutzenbewertung stellt das IQWiG fest (<sup>1</sup>IQWiG, 2021):          „...Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit einer HMA gegenüber Azacitidin.“</p> <p>GSK befürwortet die Einschätzung des IQWiG und sieht Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz, wie Azacitidin, als einen neuen Standard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Besonders die positiven Effekte im verlängerten Gesamtüberleben sind positiv zu bewerten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, wird dieser Vorteil trotz Unsicherheiten herangezogen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>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.</p> <p>Relevante Unsicherheiten ergeben sich dahingehend, inwieweit die in der Studie Viale-A gezeigten patientenrelevanten Vorteile auch auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können.</p> <p>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, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Venetoclax in Kombination mit HMA festgestellt wird.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de): 2021

### 5.3 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	<< 27.09.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Venetoclax/Venclyxto >>
Stellungnahme von	<< <i>Astellas Pharma GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Responsekriterium für den EQ-5D VAS</u></b></p> <p><b>Sachlage:</b></p> <p>Das IQWiG schreibt auf Seite 26 folgendes in seiner Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Zum vom pU gewählten Responsekriterium für den EQ-5D VAS ist folgendes anzumerken: Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum etablierte und wissenschaftlich validierte MIDs, deren klinische Relevanz bereits belegt sind, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiterhin verwendet werden sollten. Darüber hinaus ist es fraglich, warum erst bei einer Responderschwelle von 15 % hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung vorliegen soll. Es besteht hier die Gefahr, dass zugunsten einer angenommenen höheren Ergebnissicherheit patientenrelevante Veränderungen möglicherweise übersehen werden.</p> <p>Des Weiteren kann es für die Beurteilung der klinischen Relevanz keine allgemeingültige Responderschwelle geben, da hierbei jegliche</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankheits- und populationsspezifischen Einflüsse sowie Skalencharakteristika ignoriert werden. Dasselbe Instrument kann z.B. in verschiedenen Indikationen unterschiedliche MIDs aufweisen. Auch die Effektrichtung (Verbesserung oder Verschlechterung) hat einen Einfluss auf die MID. Eine Differenzierung zwischen relevanter Verbesserung und Verschlechterung findet bei einer universellen Responderschwelle von 15 % nicht statt.</p> <p>Der Weg die klinische Relevanz von Effekten über eine willkürlich festgesetzte pauschale Responderschwelle zu beurteilen ist aus Sicht von Astellas aufgrund der genannten Argumente nicht sachgerecht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: v Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Datum	05.Oktober 2021
Stellungnahme zu	Venetoclax / Venclyxto
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH&amp;Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht S. 27	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG zieht die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsfreiheit, die der pU vorgelegt hat, nicht für die Nutzenbewertung heran, obwohl eine Patientenrelevanz des Endpunktes grundsätzlich bestätigt wird.</p> <p>Zum einen führt das IQWiG methodische Limitationen wie bspw. eine unterschiedliche Beobachtungsdauer in den Studienarmen an sowie eine gemeinsame Betrachtung der Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozyten und Thrombozyten, die eine validere Aussage erlauben würde. Zusätzlicher Kritikpunkt ist die unklare Indikationsstellung zur Transfusionsgabe.</p> <p>Grundsätzlich ist wie in der Nutzenbewertung beschrieben der Endpunkt im Indikationsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) direkt patientenrelevant. Grund hierfür ist, dass zur Linderung der krankheitsbedingten Symptome (Thrombozytopenie und Anämie) und somit die Erhaltung der Lebensqualität eine Gabe von Transfusionen indiziert ist und durch Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist eine Krankheitskontrolle zu erreichen ist. Dies bedeutet eine Verringerung der durch die Anämie bedingten Symptome wie bspw. Fatigue (1, 2).</p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>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 <math>\geq 8</math> 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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insbesondere der Kritikpunkt einer notwendigen gemeinsamen Betrachtung von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen kann an dieser Stelle nicht nachvollzogen werden. Da eine Freiheit jeglicher Transfusionen je nach Symptomatik (Thrombozytopenie und Anämie) zu einer Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sollten aufgrund der bedeutenden Patientenrelevanz Eingang in die Bewertung des Zusatznutzens finden.</p>	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit <math>\geq 24</math> Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.</p> <p>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 <math>\geq 8</math>, <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über <math>\geq 24</math> Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:224-32.
2. Gavillet M, Noetzli J, Blum S, Duchosal MA, Spertini O, Lambert JF. Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *Haematologica.* 2012;97(12):1929-31.

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	04.10.2021
Stellungnahme zu	Venetoclax / Venclyxto®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

### Präambel:

Am 15.09.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Bericht – Nr. 1201 zu Venetoclax gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung zu o.g. Nutzenbewertung.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln wurde am 15. September 2021 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Venetoclax (in Kombination mit einer Hypomethylierenden Substanz (HMA)), als Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für Patientinnen und Patienten in dieser Indikation ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax + HMA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Azacitidin vorliegt. Dieser Bewertung stimmt Novartis grundsätzlich zu, möchte aber zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt im Modul 4 A Daten zur Transfusionsunabhängigkeit vor, auf Basis derer er einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Venetoclax ableitet. Das IQWiG schätzt zwar die vollständige Transfusionsfreiheit als patientenrelevant ein, kritisiert jedoch die getrennte Betrachtung der Transfusionsfreiheit von Erythrozyten und Thrombozyten. Novartis stimmt der Einschätzung des IQWiG insoweit zu, dass die Transfusionsfreiheit grundsätzlich als patientenrelevant einzuschätzen ist. Aus Sicht von Novartis ist jedoch auch schon die Transfusionsfreiheit von Erythrozyten allein als patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>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 <math>\geq 8</math> 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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patientenrelevanz begründet sich zum einen in der durch den Erythrozytenmangel verursachten Anämie, die eine direkte Folge der AML ist. Diese geht mit Symptomen einher wie Müdigkeit, Leistungsminderung oder Dyspnoe, die für den Patienten direkt spürbar sind und ihn in seiner Lebensqualität unmittelbar beeinträchtigen [1]. Die Vermeidung dieser Symptome durch die bessere Krankheitskontrolle, steht demnach in direktem Zusammenhang mit der Morbidität, stellt also eine unmittelbare Verbesserung der Krankheitssituation für den Patienten dar.</p> <p>Zum anderen führt insbesondere die Erythrozytentransfusion durch die Gefahr sekundärer Eisenüberladungen zu besonders belastenden transfusionsbedingten Komplikationen, die diverse schwerwiegende Folgeerkrankungen auslösen. Dazu gehören Bauchspeicheldrüsen-Insuffizienz, Diabetes mellitus, Leberschäden, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie [2].</p> <p>Der G-BA hat sich in seinen tragenden Gründen im Verfahren zu Glasdegib bei Patienten mit AML beim Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit explizit auf die die Kontrolle der Anämie und der anämiebedingten Symptome unter Definition eines Mindestwertes an Hämoglobin bezogen. Dies impliziert die besondere Relevanz der Freiheit von Erythrozytentransfusionen als Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet [3].</p> <p>Die Patientenrelevanz begründet sich weiterhin durch den Zusammenhang der Transfusionsfreiheit von Erythrozyten mit einem verbesserten Gesamtüberleben bei Patienten mit AML [4-7].</p> <p>Lee et al. zeigten in ihrer Studie, dass außerdem der stationäre Aufenthalt (<math>\geq 30</math> Tage) in Zusammenhang mit der Anzahl der</p>	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit <math>\geq 24</math> Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.</p> <p>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 <math>\geq 8</math>, <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math> 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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erythrozyten-Transfusionen steht [8]. Patienten, die auf Erythrozytentransfusionen angewiesen sind, verbringen demnach mehr Zeit im Krankenhaus. Dies hat vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie Einfluss auf die Lebensqualität und ist daher unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Zusammenfassend ist der Endpunkt Transfusionsfreiheit von Erythrozyten auch einzeln aus Sicht von Novartis bei Patienten mit AML aus den genannten Gründen als patientenrelevant einzustufen und für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + HMA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Azacitidin heranzuziehen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über <math>\geq 24</math> Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, wird der positive Effekt</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML). 2021 [abgerufen am 29.09.2021]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@pdf-latest?filename=akute-myeloische-leukaemie-aml.pdf>.
2. Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(30):499-504.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)). 2021 [abgerufen am 29.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf).
4. He J, Xiu L, De Porre P, Dass R, Thomas X. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):1033-42.
5. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Schuh AC. Response Kinetics and Clinical Benefits of Nonintensive AML Therapies in the Absence of Morphologic Response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(2):e66-e75.
6. Ovlisen AK, Oest A, Bendtsen MD, Baech J, Johansen P, Lynggaard LS, et al. Stringent or nonstringent complete remission and prognosis in acute myeloid leukemia: a Danish population-based study. *Blood Adv.* 2018;2(5):559-64.
7. Ramos F, Thepot S, Pleyer L, Maurillo L, Itzykson R, Bargay J, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res.* 2015;39(3):296-306.
8. Lee S, Parra P, Udoyen I, Grover K, Kane K, Desai P, et al. Factors affecting transfusion utilization in acute myeloid leukemia (AML) patients undergoing initial therapy. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):Abstract 613.

## 5.6 Stellungnahme der SERVIER Deutschland GmbH

Datum	04.10.2021
Stellungnahme zu	Venetoclax/ Venclyxto® - 2021-06-15-D-696
Stellungnahme von	<i>SERVIER Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation wird Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) angewandt, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG 2021).</p> <p>SERVIER entwickelt derzeit Ivosidenib (Tibsovo®) in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer <i>Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)</i>-Mutation, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. SERVIER nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Venetoclax (Venclyxto®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 23 f.	<p>Vollständige Remission (CR)</p> <p>Bei der Bewertung der vom Hersteller vorgelegten Studiendaten der VIALE-A wurde der Endpunkt CR seitens des IQWiG nicht berücksichtigt und somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (IQWiG 2021).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In den Nutzenbewertungen von Glasdegib und Gilteritinib wird der Endpunkt CR vom G-BA ergänzend dargestellt, jedoch nicht für das Ausmaß des Zusatznutzens berücksichtigt, da die Erhebungsmethodik auf Laborparametern beruht und nicht symptombezogen erfolgte (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021, 2020).</p> <p>Laut der Onkopedia Leitlinie für AML ist die vollständige Remission Ziel der Induktionstherapie (DGHO 2021). Mehrere Studien bestätigen, dass sich das Erreichen einer CR positiv auf das Gesamtüberleben der Patienten auswirkt (Dombret et al. 2015; Walter et al. 2010; Burnett et al. 2007). Die vollständige Remission ist somit patientenrelevant.</p>	<p><i>Remission</i></p> <p>Der Endpunkt Remission stellte in der Studie Viale-A den koprimary 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 <math>&gt; 103/\mu\text{l}</math>, Thrombozytenzahl <math>&gt; 105/\mu\text{l}</math>, Erythrozyten-Transfusionsunabhängigkeit, Knochenmark mit <math>&lt; 5\%</math> 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 <math>\leq 103/\mu\text{l}</math> und/oder eine Thrombozytenzahl <math>\leq 105/\mu\text{l}</math> und/oder Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit erlaubt war.</p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für Patientinnen und Patienten spürbaren</p>

Stellungnehmer: SERVIER Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier ist der Meinung, dass in dieser Nutzenbewertung auch der Endpunkt vollständige Remission als Laborparametern aus peripherem Blut und Knochenmark aufgrund seiner unmittelbaren klinischen Relevanz für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt CR/CRi wird in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

- AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021): Fachinformation Venclxyto®. Online verfügbar unter [https://arzneimittelsuche.abbvie.de/fileadmin/pdf/products/venclxyto/Fachinformation/VE\\_N\\_DE\\_VAR\\_TLS\\_\\_08\\_June\\_21\\_-2\\_clean\\_-\\_BfArM\\_korr\\_021277\\_65578\\_Juni\\_2021.pdf](https://arzneimittelsuche.abbvie.de/fileadmin/pdf/products/venclxyto/Fachinformation/VE_N_DE_VAR_TLS__08_June_21_-2_clean_-_BfArM_korr_021277_65578_Juni_2021.pdf), zuletzt geprüft am 23.09.2021.
- Burnett, Alan K.; Milligan, Donald; Prentice, Archie G.; Goldstone, Anthony H.; McMullin, Mary F.; Hills, Robert K.; Wheatley, Keith (2007): A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. In: *Cancer* 109 (6), S. 1114–1124. DOI: 10.1002/cncr.22496.
- DGHO (2021): Akute Myeloische Leukämie (AML). Onkopedia Leitlinie. Hg. v. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, zuletzt geprüft am 23.09.2021.
- Dombret, Hervé; Seymour, John F.; Butrym, Aleksandra; Wierzbowska, Agnieszka; Selleslag, Dominik; Jang, Jun Ho et al. (2015): International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. In: *Blood* 126 (3), S. 291–299. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Gilteritinib\\_D-503\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf), zuletzt geprüft am 23.09.2021.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Glasdegib (Akute Myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)). Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf), zuletzt aktualisiert am 23.09.2021.
- IQWiG (2021): Venetoclax (akute myeloische Leukämie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-696.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf), zuletzt geprüft am 23.09.2021.
- Walter, Roland B.; Kantarjian, Hagop M.; Huang, Xuelin; Pierce, Sherry A.; Sun, Zhuoxin; Gundacker, Holly M. et al. (2010): Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (10), S. 1766–1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.

## 5.7 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.Oktober.2021
Stellungnahme zu	Venetoclax/Venclyxto
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz Transfusionsfreiheit</b></p> <p>Das pU führt die Transfusionsunabhängigkeit als einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität auf und verwendet diesen Endpunkt somit auch für die Ableitung des Zusatznutzens. Diesem Vorgehen folgte das IQWiG nicht, da das pU nicht die Transfusionsfreiheit insgesamt, sondern getrennt nach Thrombozyten und Erythrozyten betrachtet. Da akute myeloische Leukämie (AML)-Patienten ein hohes Risiko haben krankheits- oder therapiebedingte Anämie und Thrombozytopenie zu entwickeln, ist auch aus Sicht von MSD die Transfusionsunabhängigkeit patientenrelevant und sollte somit auch für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Besonders eine Anämie ist mit einem kürzeren Überleben verbunden und die Prävalenz der Anämie ist bei hämatologischen Patienten fast doppelt so hoch ist wie bei Patienten mit soliden Tumoren (1). Eine Trennung nach Thrombozyten und Erythrozyten Transfusionsunabhängigkeit ist somit sinnvoll und sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>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 <math>\geq 8</math> 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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit <math>\geq 24</math> Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.</p> <p>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 <math>\geq 8</math>, <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math> 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über <math>\geq 24</math> Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- (1) Ballo, Olivier, et al. "Reducing the red blood cell transfusion threshold from 8· 0 g/dl to 7· 0 g/dl in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy reduces transfusion rates without adversely affecting patient outcome." Vox sanguinis 115.7 (2020): 570-578.

## 5.8 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	6. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Venetoclax (akute myeloische Leukämie), Nr. 1201, A21-82, Version 1.0, Stand: 13.09.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>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).</p> <p>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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT von Venetoclax</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1120 1193"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 792 778">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="792 711 1120 778">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 778 792 928">erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist</td> <td data-bbox="792 778 1120 928">Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 928 1120 1193"> <p>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.</p> <p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin	<p>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.</p> <p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		<p><u>Erwachsene mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Azacitidin <i>oder</i></li> <li>– Decitabin <i>oder</i></li> <li>– Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p>
Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>							
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin							
<p>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.</p> <p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau werden auf Basis der Datenlage für Patientinnen und Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Induktionschemotherapie in Frage kommen, die Monotherapien mit Azacitidin oder Decitabin sowie die Kombinationstherapie aus Glasdegib und niedrig dosierte Cytarabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.</p>
	<p><b><u>Eingeschlossene Studie</u></b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patientinnen und Patienten <math>\geq 75</math> Jahre konnten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von 0–2, Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math> 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.</p>	<p>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.</p> <p>In der Studie werden Erwachsene mit nicht vorbehandelter AML (gemäß WHO-Kriterien<sup>12</sup>) eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war. Hierbei wiesen Patientinnen und Patienten <math>\geq 75</math> Jahre einen ECOG-PS von 0–2, Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math> bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 auf. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Risiko (gemäß National Comprehensive Cancer Network</p>

<sup>12</sup> 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p>	<p>[NCCN] Klassifikation) eingeschlossen, nicht aber Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko.</p> <p>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 (<math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 75</math> Jahre; <math>\geq 75</math> 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation der Studie Viale-A</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie Viale-A wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine intensive Standardinduktionstherapie nicht geeignet war.</p> <p>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.</p> <p>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 <math>\geq 75</math> Jahre mit mindestens einer weiteren Vorerkrankung, Patientinnen und Patienten <math>&lt; 75</math> Jahre mit ECOG-PS 2 und mindestens einer weiteren Vorerkrankung sowie Patientinnen und Patienten <math>&lt; 75</math> Jahre mit ECOG PS 3 – unabhängig weiterer Vorerkrankungen.</p> <p>Die Teilpopulation umfasst 313 Patientinnen und Patienten (72,3 % der Gesamtpopulation), wovon 210 mit Venetoclax + Azacitidin und 103 mit Placebo + Azacitidin behandelt wurden.</p> <p>Vor dem Hintergrund aktueller Leitlinienempfehlungen<sup>13</sup>, nach denen eine intensive Chemotherapie auch für Patientinnen und Patienten mit</p>

<sup>13</sup> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einem ECOG-PS = 2 und ohne Komorbiditäten infrage kommt, wird dieses Vorgehen als sachgerecht erachtet.
	<p><b><u>Ergebnisse</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>OS</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 &lt; 0,01</li> </ul> <p>Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von VA für den Endpunkt OS.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Es wurden keine verwertbaren Daten eingereicht.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen statistisch analysiert werden müssen.</p> <p><i>UE gesamt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 100 % (207/207) vs. PA 100 % (102/102)</li> </ul> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 84,5 % (175/207) vs. PA 75,5 % (77/102)</li> </ul> <p><i>Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 98,6 % (204/207) vs. PA 95,1 % (97/102)</li> </ul> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 28 % (58/207) vs. PA 22,5 % (23/102)</li> </ul> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Kontusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 4,3 % (9/207) vs. PA 10,8 % (11/102)</li> </ul> <p>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 5,3 % (11/207) vs. PA 9,8 % (10/102)</li> </ul> <p>Neutropenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA 68,1 % (141/207) vs. PA 39,2 % (40/102)</li> </ul>	<p>Therapieziele verfolgt werden, unter Berücksichtigung der Größe des Effektes sowie den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren für die vorliegende Bewertung trotz Unsicherheiten herangezogen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>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.</p> <p>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, für Venetoclax in Kombination mit HMA ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wird.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens</u></b></p> <p>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.</p> <p>Für die Mortalität besteht ein erheblicher Zusatznutzen für VA gegenüber PA.</p> <p>Für die Mortalität 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 (<math>p &lt; 0,001</math>) 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.).</p>	<p>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.</p> <p>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 % (<math>p &lt; 0,001</math>). Somit ist es nicht wahrscheinlich, dass die Patientinnen und Patienten im Komparatorarm auch bei längerer Beobachtungsdauer eine höhere Rate an Transfusionsfreiheit erreicht hätten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit</b></p> <p>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.</p>	

## 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.

## 5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Venetoclax (Venclyxto®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>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.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Venetoclax</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem aktuellen Therapiestandard. Azacitidin bildet den Kontrollarm der Zulassungsstudie.</li> </ul>		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	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellung-nehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
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																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch, die Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Zu beachten ist die möglicherweise erhöhte Rate von Patient*innen mit Vorhofflimmern.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>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.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>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.</p> <p>Patient*innen mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, schweren Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF &lt;30%), ECOG <math>\geq</math>3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Genetik sind für eine intensive Chemotherapie nicht</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet (unfit, fragil oder frail). Für sie besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>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-Azacidin und Decitabin empfohlen. Sie können gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin zu höheren Ansprechraten und zu einer Überlebensverlängerung führen [4 - 6].</p> <p>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.</p> <p>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].</p> <p>Eine aktuelle Weiterentwicklung ist die Kombination von 5-Azacidin oder LDAC mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax. 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.</p> <p>Daten randomisierter Studien zu Venetoclax bei der AML sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p><b>Tabelle 2: Venetoclax bei der Akuten Myeloischen Leukämie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR/CRi Rate<sup>2</sup></th> <th>EFÜ (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Di Nardo, 2020 [8]</td> <td>nicht für intensive Chemotherapie geeignet</td> <td>Azacidin + Placebo</td> <td>Azacitidin + Venetoclax</td> <td>313</td> <td>15,5 vs 34,3<sup>6</sup></td> <td>7,4 vs 9,0 0,63<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>9,1 vs 12,6 0,61<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>Wei, 2020 [9]</td> <td>nicht für intensive Chemotherapie geeignet</td> <td>LDAC + Placebo</td> <td>LDAC + Venetoclax</td> <td>211</td> <td>13 vs 48<sup>6</sup></td> <td></td> <td>4,1 vs 8,4 0,70 p = 0,04</td> </tr> </tbody> </table> <p><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;</p> <p>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.</p>								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 [8]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	Azacidin + 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 [9]	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
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 [8]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	Azacidin + 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 [9]	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																								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Venetoclax</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht dem aktuellen Standard bei Patient*innen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypomethylierende Substanzen (HMA): Azacitidin, Decitabin</li> <li>- Glasdegib plus niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC)</li> </ul> <p>Die Wahl von Azacitidin als Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht den Empfehlungen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Azacitidin <i>oder</i></li> <li>– Decitabin <i>oder</i></li> <li>– Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin</li> </ul>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>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.</p> <p>Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 4. Juli 2020. Die Daten der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	<p>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.</p> <p>Von insgesamt 433 Patientinnen und Patienten wurden 287 dem Interventionsarm (Venetoclax + Azacitidin) und 146 dem</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kontrollarm (Placebo + Azacitidin) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (<math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 75</math> Jahre; <math>\geq 75</math> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>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</p>	<p><i>Remission</i></p> <p>Der Endpunkt Remission stellte in der Studie Viale-A den koprimären 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 &gt; 103/μl, Thrombozytenzahl &gt; 105/μl, Erythrozyten-Transfusionsunabhängigkeit, Knochenmark mit &lt; 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 ≤ 103/μl und/oder eine Thrombozytenzahl ≤ 105/μl und/oder Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit erlaubt war.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Der Endpunkt CR/CRi wird in der vorliegenden Bewertung daher als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3.            Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</b></p> <p>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.</p>	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>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 <math>\geq 10</math> Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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 <math>\geq 7</math> Punkte sowie ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Viale-A-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn (MMRM-Analysen) vor.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> 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.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für vor.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>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 &gt;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.</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>	

## Literaturverzeichnis

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>
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-naive, 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. 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)

## 5.10 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	6.10.2021
Stellungnahme zu	Venetoclax (Venclyxto)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Venetoclax (Venclyxto) von AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Venetoclax im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie weiteren vorwiegend positiven Effekten bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses <b>temporäre Vorgehen</b> zwischen-zeitlich mit den „<b>Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</b>“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen <b>keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen</b>. Dennoch ist das IQWiG <b>bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben</b>. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der <b>Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung</b>, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit <b>nicht gerechtfertigt</b>. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	
<p><b>Relevanz der Endpunkte zur Transfusionsfreiheit</b></p> <p>Für die Endpunkte hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit liegen große Vorteile für Venetoclax vor. Diese Effekte werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, obwohl die Freiheit von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet seitens des IQWiG als grundsätzlich patientenrelevant eingeschätzt wird. Das IQWiG begründet die Ablehnung der Effekte mit nicht ausreichender Darlegung der Einheitlichkeit von Kriterien zur Gabe von Transfusionen sowie der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Komparatorarm. Die Einschätzung des IQWiG sollte vom G-BA kritisch hinterfragt werden. Nach Auffassung des vfa ist die Begründung des IQWiG unverhältnismäßig für den kompletten Ausschluss der Ergebnisse für diese wichtigen Endpunkte.</p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>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 <math>\geq 8</math> 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden Auswertungen aus dem Stellungnahmeverfahren herangezogen. Hierbei handelt es sich um Ereigniszeitanalysen über eine transfusionsfreie Zeit <math>\geq 24</math> Wochen, die auf einer gemeinsamen Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen basieren.</p> <p>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 <math>\geq 8</math>, <math>\geq 16</math> und <math>\geq 24</math> 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Auf Basis der Ereigniszeitanalyse für die vollständige Transfusionsfreiheit (Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen) über <math>\geq 24</math> Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen palliative, stark individualisierte Therapieziele verfolgt werden, wird der positive Effekt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Venetoclax**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 12:13 Uhr bis 13:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Wolfram

Frau Dr. Shuang Li

Frau Dr. Sternberg

Herr Dr. Klee

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Hülsmans

Frau Dr. Ederle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Dr. Burzik

Frau Hösch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Bazarganipour

Frau Glogger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Bullinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röllig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Meyer

Frau Dr. Pfister

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SERVIER Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Klein

Frau Glaser

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ):**

Herr Prof. Ludwig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hecker

Herr Dr. Ziegler

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir kommen zur letzten Anhörung heute vor der Mittagspause zum Wirkstoff Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie. Es geht um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 15. September 2021. Zunächst möchte ich Herrn Professor Hecken entschuldigen, der heute Morgen kurzfristig einen anderen Termin wahrnehmen musste. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender dieses Arzneimittelausschusses.

Zu dieser Nutzenbewertung haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer Stellung genommen: AbbVie Deutschland, Astellas Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, MSD Sharp, Novartis, SERVIER, die AkdÄ und die DGHO sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Da wir ein Wortprotokoll führen, müssen wir jetzt eine sehr lange Anwesenheitsliste feststellen: Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein: Frau Natalia Wolfram, Frau Dr. Shuang Li, Frau Dr. Sternberg und Herr Dr. Klee. Von der DGHO sollten Herr Professor Bullinger, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Röllig anwesend sein, von der AkdÄ Herr Professor Ludwig. Von GlaxoSmithKline GmbH sollten Frau Hülsmans und Frau Dr. Ederle da sein, von Astellas Frau Dr. Burzik und Frau Frau Hösch. – Ist Frau Dr. Burzik anwesend?

**Frau Hösch (Astellas):** Ja, sie ist per Telefon zugeschaltet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön. – Von Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Bazarganipour und Frau Glogger, von Novartis Frau Dr. Meyer und Frau Dr. Pfister, von SERVIER Frau Dr. Klein und Frau Glaser, von MSD Sharp & Dohme Frau Hecker und Herr Dr. Ziegler sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. – Habe ich jemanden nicht aufgerufen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer, sein Eingangsstatement zu halten. Wer macht das von AbbVie? – Frau Wolfram, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir freuen uns sehr auf die heutige Anhörung. Mein Name ist Natalia Wolfram, ich leite den Bereich Health Technology Assessment für Onkologie bei der Firma AbbVie und bin heute mit meinen Kolleginnen und Kollegen hier, die sich kurz selbst vorstellen, wenn Sie es erlauben, Herr Vorsitzender. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Klee (AbbVie):** Mein Name ist Florian Klee. Ich arbeite im Bereich Market Access bei AbbVie und bin heute für Versorgungsfragen und Fragen rund um Modul 3 hier. Ich gebe gern an meine Kollegin, Frau Sternberg, weiter.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Schönen guten Tag. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin hier für alle statistisch-methodischen Fragen. Damit gebe ich weiter an meine medizinische Kollegin.

**Frau Dr. Shuang Li (AbbVie):** Auch guten Tag von meiner Seite. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung und bin heute für alle medizinischen Fragen zuständig. Damit gebe ich gern zurück an meine Kollegin, Frau Wolfram.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Heute sind wir hier, um über Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, kurz AML, zu sprechen und auch darüber, was Venetoclax in der Therapie dieser

schwerkranken Patienten bedeutet. Aus unserer Sicht ist es sehr wichtig, in der heutigen Diskussion nicht zu vergessen, über welche Indikation wir sprechen und welche Konsequenz die Diagnose für die Betroffenen hat. Bei einer AML haben wir es mit einer sehr aggressiven Erkrankung zu tun, die leider sehr schnell tödlich verläuft. Bei Patienten mit AML ohne intensive Chemotherapiemöglichkeit sprechen wir maßgeblich über ältere Menschen oder Menschen mit Komorbiditäten und reduziertem Gesundheitszustand, die deshalb eine intensive Chemotherapie leider nicht überstehen würden. Für diese Patienten bedeutet die Diagnosestellung den Wettlauf um Leben oder Tod.

Bisher gab es für diese Menschen nur sehr wenige limitierte Therapieoptionen mit unzufriedenstellenden klinischen Ergebnissen. Die Hälfte dieser Patienten überlebt nach der Diagnosestellung leider nur circa zehn Monate oder sogar weniger. Der therapeutische Bedarf für diese Patientengruppe ist deshalb sehr hoch. Die neuen effektiven Therapieoptionen müssen die Überlebenszeit dieser Menschen verlängern, die Krankheit möglichst langfristig stabilisieren und kontrollieren und dies beim Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer ausgewogenen Verträglichkeit.

Es ist uns gelungen, Venetoclax in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie Viale-A bei insgesamt 433 Menschen sehr gut zu untersuchen und dabei bei diesen vulnerablen, sehr fragilen Menschen viele wertvolle Daten zu sammeln, nicht nur zum Gesamtüberleben und weiteren wichtigen klinischen Parametern, sondern auch und vor allem für die langfristige Transfusionsfreiheit und patientenberichtete Endpunkte, beispielsweise Fatigue oder gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Nutzenbewertung wurde der Überlebensvorteil der Kombinationstherapie mit Venetoclax mit HMA - hypomethylierenden Substanzen - als erheblich eingestuft. Das ist die höchstmögliche Kategorie, die es gibt. Wir freuen uns sehr über diese Einordnung des Ergebnisses für die Patienten. Gleichzeitig ist es aus unserer Sicht sehr wichtig und dringend erforderlich, neben der erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit auch die Ergebnisse zum Transfusionsverhalten heranzuziehen. In allen Analysen, in allen Auswertungen, die wir mit dem Dossier und nun auch mit der Stellungnahme vorgelegt haben, zeigen sich für die Venetoclax-Kombinationstherapie erhebliche robuste Vorteile gegenüber der Monotherapie mit HMA Azacitidin.

Nun kommen wir zur Verträglichkeit: Die Verträglichkeit sehen wir in der Gesamtschau aller Ergebnisse als gut charakterisiert, ausgewogen und in der Praxis gut kontrollierbar. Es zeigen sich in einzelnen Ereignissen sowohl bekannte Nachteile als auch Vorteile der Therapie, und was ganz wichtig ist, in der Gesamtheit, vor allem bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie mit Venetoclax und der Monotherapie mit Azacitidin.

Was bedeuten diese Ergebnisse für die Betroffenen genau? Mit der Therapie aus Venetoclax mit HMA steht diesen sehr kranken, fragilen Menschen zum ersten Mal die Therapie zur Verfügung, die die Überlebenszeit dieser Patienten um mehr als 50 % verlängert hat und dies beim Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wir haben mit der Studie Viale-A die erste Studie trotz vieler Anstrengungen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, in der es überhaupt gelungen ist, so ein relevantes Ergebnis für die Patienten zu zeigen.

Nun kommen wir zum Thema Transfusionsfreiheit: In allen Analysen zeigt sich für die Transfusionsfreiheit ein erheblicher Vorteil für die Venetoclax-Kombinationstherapie. Aber was bedeutet das konkret? Die langfristige Transfusionsfreiheit bedeutet für diese Menschen, dass sie weniger an Symptomen der Erkrankung leiden. Diese sind für sie sehr belastend, zum Beispiel Fatigue oder Blutungsneigung. Das bedeutet auch, dass sie weniger unter Risiko für Folgekomplikationen stehen. Dabei ist es wichtig, nicht zu vergessen, dass diese Menschen nicht immer wieder ins Krankenhaus müssen, um die Transfusion zu erhalten. Sie gewinnen dadurch wertvolle Lebenszeit, die für die Menschen in dieser Phase sehr wichtig ist.

Mit Blick auf die Schwere und die Aggressivität dieser Erkrankung bedeuten all diese Ergebnisse und im Kontext die Ergebnisse weiterer Substanzen in diesem Indikationsgebiet einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten, die die Venetoclax-Kombinationstherapie erhalten. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns alle sehr auf die heutige Diskussion.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wolfram, für diese Ausführungen. – Ich frage die Runde: Wer stellt Fragen? Wer macht den Aufschlag? – Frau Ludwig vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön.

**Frau Dr. Ludwig:** Guten Tag. Vielen Dank erst einmal für die Einführung. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risiko wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Hier würde ich gern einmal nach den Gründen fragen, warum Sie diese Patienten mit niedrigem Risiko ausgeschlossen haben. Es waren nur Patienten mit intermediärem und hohem Risiko eingeschlossen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Li, bitte.

**Frau Dr. Shuang Li (AbbVie):** Die Patienten, die in die Viale-A-Studie eingeschlossen wurden, hatten entweder intermediäre oder ungünstige Zytogenetik. Die Subgruppe mit günstiger Zytogenetik ist bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr stark unterrepräsentiert. Gerade bei älteren Patienten ist der Anteil sehr gering. Wir wissen, dass Patienten mit einer intermediären und ungünstigen Zytogenetik eher eine schlechtere Prognose haben. Gleichzeitig haben sie eine geringere Chance auf Heilung. Dieser Einschluss erfolgte in Anlehnung an die Einschlusskriterien bei den Azacitidin- und Decitabin-Zulassungsstudien.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Pitura von der KBV.

**Frau Pitura:** Meine Frage richtet sich an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Auch die Fachgesellschaft möchte ich um ihre Einschätzung zu diesem Thema bitten. Die AkdÄ kommentiert in ihrer Stellungnahme die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit in der Nutzenbewertung, die vom IQWiG unter anderem mit dem Fehlen objektiver Kriterien zur Gabe von Transfusionen, wie Laborparametern oder Symptomen begründet wurde. Sie schreiben, dass sich die Entscheidung, ob transfundiert wird oder nicht, nicht an einem oder mehreren objektiven Kriterien orientiert, sondern in der klinischen Praxis immer alle verfügbaren Befunde und damit auch subjektive Kriterien wie Luftnot herangezogen werden. Herr Professor Ludwig, können Sie einmal genauer erläutern, wovon die Entscheidung abhängt, ob ein Patient transfundiert wird? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Das mache ich gern, weil ich in der Behandlung dieser Patienten auch einige Jahre Erfahrung habe. – Ich glaube, es wäre ein großer Fehler, den Hb-Wert so zu behandeln wie den Kreatininwert oder irgendeinen anderen laborchemischen Parameter, da wir uns bei der Frage der Transfusionsbedürftigkeit sehr an den Symptomen des Patienten, am Alter, an den Begleiterkrankungen etc. orientieren, und einzig und allein den Parameter Hb-Wert heranzuziehen, halte ich für nicht gerechtfertigt. Wir haben uns auch vor dem Hintergrund der Frage, wie man diesen Zusatznutzen bewertet, letztlich doch entschieden, weil infolge der längeren Transfusionsfreiheit und der deutlichen Reduktion von Symptomen bei diesen Patientinnen und Patienten ein eindeutiger Vorteil in der Lebensqualität entsteht und wir gleichzeitig mit diesem Wirkstoff schon längere Jahre Erfahrung bei der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie haben. Das heißt, dass wir die Dosierung sehr gut kontrollieren und regulieren können, sodass sich dieser Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ zwischen erheblich und beträchtlich befindet. Ich glaube, dass die Einschätzung des IQWiG in dieser Situation bezogen auf die Transfusionsfreiheit aus klinischer Sicht nicht korrekt ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Frau Pitura hatte auch die DGHO angesprochen. Möchten Sie dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann kurz dazu Stellung nehmen. Wir denken auf jeden Fall, dass die Transfusionsfreiheit ein kritischer Punkt ist. Ich darf kurz daran erinnern, dass beim Luspatercept – Niedrigrisiko MDS – die Transfusionsfreiheit einer der kritischsten Morbiditätsendpunkte war. Insofern haben wir schon Erfahrung mit dem Endpunkt. Damals war das ein ziemlich dramatischer Unterschied zugunsten von Luspatercept. Deshalb glaube ich, dass es wichtig ist, diesen Parameter hier zu berücksichtigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Frau Ludwig von der GKV, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Einmal geht es um die Patienten mit dem niedrigen zytogenetischen Risiko, ob die in der Praxis genauso behandelt werden wie die anderen Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko. Die zweite Frage wäre, ob Sie die Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin bei Patienten mit TP53-Mutation beurteilen können. Es gibt eine neue Studie für die Kombination von Venetoclax mit Decitabin, die für die Patienten mit TP53-Mutation eher schlecht aussieht. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das sind zwei Fragen. Wer macht das? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich mache das nicht, aber danke für die Aufforderung. Ich wollte nur den schüchternen Kollegen nennen, der für die Leitlinie zuständig ist, Professor Röllig. Er hat in der Leitlinie dazu Stellung genommen, welche Patienten wir behandeln sollen, und für die molekularen Aberrationen ist Herr Bullinger einer der Weltexperten. Er möchte sich bestimmt zum Thema TP53 äußern. – Entschuldigung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Röllig hat sich schon geäußert und ist auch jetzt dran. Herr Professor Röllig, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Vielen Dank. – Das bezieht sich auf die Frage der Behandlung unterschiedlicher Risikogruppen. Es ist so, dass wir unsere Behandlungsindikation bei Diagnosestellung von dem Zustand und der Therapiefähigkeit bezüglich einer intensiven Therapie, von den biologischen Gegebenheiten des Patienten abhängig machen, das heißt, ob wir eine intensive Therapie für den Patienten für zu risikoreich halten und ob wir demzufolge eher auf eine dosisreduzierte Therapie übergehen. Das bezieht sich im Großen und Ganzen auf alle zytogenetischen Risikogruppen. Das heißt, als Antwort auf Ihre Frage würden wir in diesem Falle auch Patienten mit einem günstigen zytogenetischen Risiko, die sich nicht für eine intensive Therapie eignen, mit einer solchen HMA- plus Venetoclax-Kombination behandeln.

Vielleicht darf ich noch kurz ergänzen: Der Studie liegt eine chromosomale Veränderung, sogenannte zytogenetische Klassifikation zugrunde, die mittlerweile überarbeitet wurde, und wir zählen eine Reihe von Patienten, die bestimmte Mutationen wie zum Beispiel die NPM1-Mutation haben, mittlerweile zu den günstigen Risikogruppen. Diese Patienten wurden in die Studie Viale-A eingeschlossen, und wir haben gesehen, dass die NPM1-Mutierten, also eher günstig klinisch verlaufenden Patienten von der Venetoclax-Azacitidin-Kombination besonders profitieren. Auch unter diesem Aspekt würden wir Günstig-Risikopatienten sowohl Intermediär als auch Ungünstig-Risikopatienten mit dieser Kombination behandeln.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Bullinger, möchten Sie ergänzen? – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Ich kann dem zustimmen, was Herr Röllig gesagt hat. Real-World-Daten aus den USA, wo das schon breit eingesetzt wird, zeigen, dass die Patienten mit prognostisch günstigen Risikofaktoren von der Therapie einen extremen Benefit haben.

Zur Frage TP53-Mutierte: Die Höchststrisiko-AML-Kohorte spricht leider auf die Kombination schlechter an als die günstigeren Risikogruppen, aber sie spricht auf die Kombination von Azacitidin mit Venetoclax immer noch besser an als auf die Standardtherapien. Das heißt, TP53-mutierte Patienten laufen zwar schlechter mit Azacitidin-Venetoclax als die anderen AML-Patienten, die das bekommen, aber sie laufen immer noch signifikant besser als die TP53-Mutierten, die den aktuellen Standard bekommen, sprich: Azacitidin allein.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Bullinger. – Frau Müller hat sich als nächstes gemeldet. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank; nur wenn das Thema jetzt abgeschlossen ist, würde ich eine andere Frage stellen. – Ich wollte eine Frage zu den Nebenwirkungen stellen. Frau Ludwig hat es eben kurz angesprochen. Wir haben hier eine Add-on-Situation, Add-on zu Azacitidin, und wie wir aus anderen Indikationen wissen, Venetoclax sind keine Smarties. Normalerweise würde man in einer Add-on-Situation mit einer hochwirksamen Substanz einen deutlichen Unterschied bei den Nebenwirkungen erwarten oder zumindest einen Nachteil, mit dem der OS-Vorteil möglicherweise erkaufte würde. Das ist hier, was die Gesamtraten der schweren UE, schwerwiegenden UE und Abbruch wegen UE betrifft, nicht der Fall. Könnten Sie etwas dazu sagen, ob hier möglicherweise Morbiditätsvorteile einfließen? Wir erfassen UE unabhängig von der Relatedness. – Das ist die eine Frage.

Wenn Sie vielleicht noch etwas zu dem Nebenwirkungsprofil im Detail sagen können? Hier haben sich beispielsweise bei Kontusionen Vorteile gezeigt, allerdings nur bei UE, nicht schweren und bei schweren UE, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – etwas verwirrend, für den Endpunkt Neutropenie dagegen ein Nachteil. Könnten Sie dazu ein wenig aus der Praxis berichten, wie Ihre Erfahrungen sind?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das waren mehrere Fragen. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich werde die erste Frage übernehmen. Die erste Antwort ist: because we can. Ich glaube, der Hauptpunkt, warum es am Anfang weniger Nebenwirkungen gab, ist, weil es keinen Arzt oder keine Ärztin gab, die diese Patienten behandelt haben, die nicht Venetoclax bei der CLL eingesetzt haben, das große Problem des Tumorzerfalls initial des Cytokine release syndroms mit der jetzt langsam eskalierenden Dosierung, glaube ich, gut im Griff ist. Die Probleme, die wir vor einigen Jahren in der breiten Anwendung gesehen haben, sehen wir deshalb nicht, weil diese Therapie nur in Zentren durchgeführt wird, das sind die AML-Patienten, und dass es Erfahrung mit Venetoclax gibt. Ich glaube, die Kollegen werden mir zustimmen. – Christoph, Ihr plant eine weitere Studie mit Venetoclax. Ich weiß nicht, ob Du das noch kommentieren möchtest.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Röllig hat sich zu Wort gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich darf vielleicht ergänzen, was Bernhard Wörmann angeschnitten hat. Es ist zum einen so, dass die ärztlichen Kollegen eine gewisse Erfahrung im Umgang mit Venetoclax gewonnen haben, was zum Beispiel das Tumorlyse-Risiko angeht. Ein weiterer entscheidender Punkt als Begründung des Phänomens, das Sie angeschnitten haben, dass eine Add-on-Therapie trotzdem nicht über eine Toxizität zu einem Aufbrauchen eines möglichen Überlebensvorteils führt, ist, dass wir aufgrund der Wirksamkeit der Therapie ein relativ zügiges Ansprechen eines großen Teils der Patienten haben. Mit „Ansprechen“ meinen wir die Wiederherstellung einer relativ normalen Hämatopoese, die das Hauptproblem der Komplikation und der Sterblichkeit bei der AML ist. Das heißt, dadurch, dass Patienten mit weniger wirksamen Therapien in geringerer Zahl eine komplette Remission erhalten und das länger dauert – wir sprechen den Vergleich zu hypomethylierenden Substanzen an –, sind diese Patienten zu einem höheren Teil für infektionsbedingte Komplikationen oder Blutungen gefährdet. Aufgrund der Tatsache, dass die Kombination relativ schnell wirkt und einem großen Teil der Patienten bereits nach einem Zyklus zu einer

hämatologischen Regeneration verhilft, ist das Risiko der Sterblichkeit relativ ausgeprägt reduziert, und das erklärt aus unserer Sicht dieses Phänomen hier.

Ansonsten, um vielleicht noch auf einen anderen Aspekt Ihrer Frage zu antworten: Aus unserer Sicht ist es so, dass der von Ihnen geschilderte Vorteil bei eingriffsbedingten etc. unerwünschten Wirkungen wahrscheinlich eher einer der kleinen Zahlen ist, so würde ich es einschätzen, und die hauptsächlich führende Nebenwirkung, die wir in der klinischen Praxis beobachten, die Zytopenie, also die Hämatotoxizität ist, die aber wiederum dadurch ausgeglichen wird, dass ein relativ hoher Teil von Patienten bereits nach wenigen Zyklen oder nach kurzer Zeit der Therapie eine Remission erreicht. Das ist im Übrigen auch der Grund dafür, dass sich die Transfusionsabhängigkeit zugunsten der Venetoclax-Kombination in der Therapie verändert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Frau Müller hat eine Nachfrage dazu. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Erst einmal vielen Dank für Ihre Ausführungen. Das hat mir in meinem Verständnis schon sehr weitergeholfen. Ich habe eine letzte Nachfrage zu dem Punkt, den Sie ganz zum Schluss angesprochen haben, Herr Professor Röllig, zu der Neutropenie. Wir haben diesen Nachteil bei der Neutropenie, wir haben aber eine Time-to-event-Analyse. Das heißt, wenn wir eine Time-to-event-Analyse machen, sehen wir den Nachteil, weil die früher erst initial, wenn ich Sie richtig verstanden habe, eine Neutropenie haben, und dann – aber bitte, korrigieren Sie mich – kommt ein Ansprechen der Hämatopoese, was im längeren Verlauf zum Beispiel dazu führt, dass weniger Infektionen und andere Komplikationen auftreten. Habe ich Sie so richtig verstanden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Das trifft absolut zu. Um es mit anderen Worten zu sagen, ist der Prozentsatz von Patienten, der eine schwere Neutropenie entwickelt, durch den von Ihnen vorhin beschriebenen Add-on-Effekt mit der Venetoclax-Kombination höher, aber gleichzeitig der Anteil von Patienten, die eine komplette Remission, die nach ein bis zwei Zyklen einer Therapie eine Wiederherstellung ihrer Hämatopoese haben, sehr viel höher. Das wiederum bedingt den Vorteil beim Überleben, weil diese Patienten weniger zytopeniebedingte Komplikationen haben bei einem deutlich höheren Anteil. Es sind ungefähr 67 % versus circa 25 % von Patienten, die auf die Therapie mit Venetoclax-Azacitidin ansprechen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Jetzt ist Frau Nink vom IQWiG an der Reihe, und es folgt ihr Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich würde gern noch zu zwei Punkten kommen. Der eine ist das Thema Transfusionsfreiheit, über das wir schon verschiedentlich diskutiert haben, um klarzustellen, wie wir uns nicht verstanden wissen wollen, glaube ich. Es geht nicht darum, dass Transfusionsfreiheit kein relevanter Endpunkt ist, sondern es geht darum, dass vergleichbare Kriterien für eine Transfusion in der Studie fehlen. Da geht es auch nicht um starre Kriterien an Laborwerten, sondern insbesondere um Kriterien, die beispielsweise die Symptomatik berücksichtigen. Wir würden sehr gern etwas darüber wissen, wie es den Patientinnen und Patienten in der Studie geht.

Das fehlt in der Studie. Das haben wir beschrieben, und es wird ausschließlich auf die jeweiligen Leitlinien verwiesen. Wir würden schon denken, dass wir adäquate Kriterien brauchen, die Symptomatik und gegebenenfalls Laborparameter berücksichtigen, die dann für individuelle Patienten für die Entscheidung herangezogen werden. Nichts anderes macht man letztlich, wenn man Leitlinien für eine Transfusion heranzieht. Wir haben in den Stellungnahmen dazu keine neuen Informationen erhalten, ob es Kriterien gab oder ob es vielleicht Informationen für die Gründe zur Transfusion gab. Das macht es uns schwierig, die

Validität dieses Endpunktes einzuschätzen. Das ist die Frage an den pU, ob es dazu weitere Informationen gibt.

Das andere, was damit verbunden ist, ist Folgendes: Frau Wolfram hat in ihrem Eingangsstatement gesagt, es geht auch um den Erhalt der Lebensqualität, und in der Studie wären viele wertvolle Daten hierzu gesammelt worden. Man muss sagen, das wäre sehr interessant gewesen. Hier sind verschiedene Instrumente zur Messung der patientenberichteten Symptomatik und der Lebensqualität zum Einsatz gekommen, aber wir haben leider bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt so schlechte Rücklaufquoten gehabt, dass diese Daten im Rahmen dieser Bewertung nicht verwertet werden konnten. Deshalb die Frage an den pU, ob es Gründe dafür gibt, dass diese Rücklaufquoten in der Studie so schlecht waren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Nink. – Dazu hat sich Frau Wolfram vom pU gemeldet. Bitte schön.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Frau Nink, ich möchte auf Ihre erste Frage bezogen auf die Transfusionskriterien eingehen. Wie wir bereits im Dossier und jetzt mit der Stellungnahme beschrieben haben, war in unserer Studie eine individuelle Gabe nach den Kriterien vorgesehen, die wir heute sehr umfänglich von den Klinikern gehört haben. Das ist ein Vorgehen, das auch der Praxis entspricht. Deshalb konnte man im Rahmen der Studie die Kriterien nicht festschreiben, weil es im Kontext der AML aus praktischer Sicht leider keinen Sinn macht. Dieses Thema wurde, soweit ich mich entsinne, auch in der letzten Anhörung zu diesem Anwendungsgebiet diskutiert und durch die Kliniker bestätigt, dass dieses Vorgehen völlig angemessen und nachvollziehbar ist.

Ich möchte dazu noch einen weiteren Punkt erläutern, um die letzten Unsicherheiten auszuräumen. Wir haben es hier mit einer randomisierten und doppelblinden Studie zu tun. Deshalb ist nicht davon auszugehen, dass sich Interessen im Laufe der Studie ändern können, respektive die Kriterien unterschiedlich waren. Wir sehen auch keinerlei Subgruppenmodifikationen bezogen auf unterschiedliche Faktoren. Insofern macht es uns sicher und robust, dass das Ergebnis dieses langfristigen Transfusionsfreiheitsvorteils von Venetoclax sehr überzeugend und erheblich ist.

Zu der zweiten Frage, bezogen auf die Lebensqualitätsdaten, würde ich gern an meine Kollegin, Frau Dr. Sternberg, übergeben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Sternberg, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Vielen Dank. – Zu den Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen, einmal, wie wir sie erhoben haben: Sie wurden jeden zweiten Zyklus erhoben, und zwar bis zur finalen Visite, das heißt, solange die Patienten eine aktive Therapie bekommen haben. Die Rücklaufquoten sind gemessen an den überlebenden Patienten in der Tat niedrig. Das haben wir gesehen. Wir haben aber auch gesehen, dass die Rücklaufquoten gemessen anhand der Patienten, die unter aktiver Therapie standen, relativ hoch waren. Die Mehrzahl der Patienten hat diese Fragebögen ausgefüllt.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal eine Lanze für die Lebensqualitätsdaten brechen. Wir haben hier eine der sehr wenigen Studien in dieser Indikation, die überhaupt Lebensqualitätsdaten erheben. Das liegt vermutlich an dieser Indikation. Wir haben Patienten, die in einer extrem schwierigen Lebenssituation sind. Insofern sind die Daten, die wir gesammelt haben, extrem wichtig für uns. Ja, wir erreichen die methodischen Vorgaben für die Rücklaufquoten nicht, und deshalb ziehen wir aus methodischen Gründen die Lebensqualitätsdaten auch nicht zur Zusatznutzenableitung heran. Aber gerade im Kontext der erheblichen Lebenszeitverlängerung spricht das für sich. Wir haben auf der einen Seite die Lebenszeitverlängerung und auf der anderen Seite, und zumindest kann man dieses Indiz aus den Lebensqualitätsdaten herausziehen, dass die Lebensqualität dadurch nicht negativ beeinflusst wird. Ich glaube, das ist etwas sehr Starkes, sehr Wichtiges, was wir hier noch

einmal betonen wollen, auch wenn wir aus methodischen Gründen wegen der Rücklaufquoten die Lebensqualitätsdaten nicht heranziehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dazu Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Frau Nink gesagt hat. Im Prinzip stimmt die AkdÄ dem vollkommen zu. Wir haben das auch in unserer Stellungnahme klar formuliert. Wir hätten uns verwertbare Daten zur Symptomatik, Gesundheitszustand, vor allem zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewünscht. Was der pharmazeutische Unternehmer eben gesagt hat, kann mich nicht ganz überzeugen. Wir haben immerhin ein Durchschnittsalter, das bei weit über 70 Jahren lag, und da sind Faktoren der Lebensqualität ein besonderer Faktor, weil viele dieser Leute Begleiterkrankungen haben. Es wäre sehr interessant gewesen, hier den Vergleich der Kombinationstherapie versus nur Azacitidin zu sehen. Auch aus der klinischen Erfahrung kann ich das nicht unterstreichen, im Gegenteil. Man kann gerade bei diesen Patienten, die zum Teil längere Zeit stationär sind, durchaus entsprechende Daten generieren.

Was ich am Anfang gesagt habe, war, dass wir den Punkt der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen durch die Transfusionsfreiheit in diesem Kollektiv sehr hoch einschätzen und deshalb glauben, dass man hier nicht so sehr nach irgendwelchen Parametern oder Grenzwerten schauen sollte, sondern insgesamt berücksichtigt, dass diese Leute weniger Transfusionsbedarf hatten und letztlich nach einem gewissen Zeitraum weniger Infektionen. Auch da stimmte die Aussage nicht ganz, die vorhin zu den Infektionen kam. Es gibt durchaus Infektionen in beiden Gruppen. Das sieht man auch in der Publikation im New England Journal of Medicine. Es wäre bei diesem Patientenkollektiv sehr verwunderlich, dass dort im Rahmen der Behandlung keine Infektionen auftreten. Aber letztlich kann man das Venetoclax durch unsere Erfahrung aus der CLL-Behandlung sehr gut steuern. Es ist bei dieser Substanz auch erstaunlich, wie schnell die Zytopenie im Bereich der Granulopoese reversibel ist und die Patienten dadurch nicht besonders gefährdet sind.

Ich wollte nur klar sagen: Natürlich hätte man Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation sehr gern gesehen, auch angesichts des Kollektivs, das untersucht wurde. Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers überzeugen mich in diesem Punkt nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Prof. Ludwig. – Ich wollte Herrn Professor Bullinger fragen, der sich zu Wort gemeldet hat, ob das zu diesem Punkt war; denn ansonsten hätte sich Frau Müller noch einmal unmittelbar zu diesem Punkt gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Nein, das war vorher noch zu Herrn Rölligs Ausführungen, aber ich hätte nur unterstützen wollen, was Herr Röllig gesagt hat. Ich kann auch dem zustimmen, was Herr Ludwig gesagt hat, dass wir das Venetoclax in der Klinik sehr gut managen können und dadurch das Risiko minimieren, dass die Patienten durch die Neutropenien, die durch Venetoclax entstehen können, einen Schaden nehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Bullinger. – Dann Frau Müller direkt dazu, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte bei einem Punkt noch etwas präzisieren oder bei Ihnen nachfragen, Professor Ludwig. Ihre Stellungnahme liegt nicht allen vor, deshalb spreche ich das noch einmal an. Bei der Transfusionsfreiheit war der eine methodische Kritikpunkt des IQWiG die Frage, ob Kriterien dargelegt werden, anhand derer transfundiert wurde. Dazu wurde ausführlich ausgeführt.

Der zweite Kritikpunkt war die Beobachtungsdauer, die im Interventionsarm mit 8,7 Monaten deutlich länger war als im Komparatorarm mit 4,9 Monaten. Dazu hatten Sie sich, Professor Ludwig, in der Stellungnahme der AkdÄ auch geäußert, nämlich dazu, ob man da eine relevante Verzerrung erwarten würde bezüglich der Frage, ob man im Komparatorarm,

aufgrund der relativ niedrigen Rate von complete remissions, überhaupt noch eine Transfusionsfreiheit erwarten würde. Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal ausführen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Ich kann zu diesem Unterschied selber nichts sagen. Das müsste der pharmazeutische Unternehmer erklären, warum die Beobachtungsdauer so unterschiedlich war. Wir haben letztlich eindeutige Ergebnisse, was die Transfusionsfreiheit angeht. Das ist darauf zurückzuführen, dass man mit Venetoclax plus Azacitidin schneller eine deutliche Verringerung der pathologischen Zellpopulation im Knochenmark erreicht und dadurch sowohl Thrombozytenkonzentrate als auch Erythrozytenkonzentrate weniger häufig erforderlich waren als im Vergleichsarm mit Azacitidin. Diese unterschiedliche Beobachtungsdauer, Frau Müller, muss ich ganz ehrlich sagen, kann ich nicht erklären, weil ich mir diese Daten nicht im Detail angeschaut habe. Vom pharmazeutischen Unternehmer oder von denen, die sich die Daten etwas genauer angeschaut haben, müsste es ohne Weiteres eine Erklärung geben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Dazu hat sich Frau Dr. Sternberg vom pU schon gemeldet. Frau Dr. Sternberg, bitte.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Die unterschiedliche Beobachtungsdauer liegt daran, dass auch die Transfusionsfreiheit an die aktive Therapie gekoppelt ist. Das heißt, wir sehen hier unterschiedliche Behandlungsdauern zwischen den Therapiearmen. Das ist eindeutig darauf zurückzuführen, dass Venetoclax so eine hochpotente Therapie ist; denn die Unterschiede entstehen einerseits dadurch, dass die Patienten im Azacitidin-Arm wesentlich früher sterben und im Venetoclax-Arm entsprechend länger leben und länger beobachtet werden. Es hängt aber auch mit der kompletten Remission, die schon erwähnt wurde, zusammen, dass viel mehr Patienten unter Venetoclax in eine komplette Remission gehen, auch schon viel früher in eine Remission gehen und diese länger andauert. Das bedingt diese unterschiedlichen Behandlungszeiten. Diese unterschiedlichen Behandlungszeiten sind eindeutig auf die hochpotente Therapie zurückzuführen.

Noch einmal zur Transfusionsunabhängigkeit: Wir haben in der Stellungnahme adressiert, dass die unterschiedlichen Beobachtungszeiten durch Ereigniszeitanalysen adressiert werden. Wir sehen hier konsistent mit dem, was wir schon im Dossier gezeigt haben – – Wenn wir die relativen Risiken bei der Transfusionsfreiheit oder die Ereigniszeitanalysen anschauen, sehen wir eindeutig einen erheblichen Zusatznutzen in der Transfusionsfreiheit, unabhängig davon, welche der gefühlt Hunderten Analysen wir an der Stelle betrachten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Sternberg. – Frau Nink, ist Ihre Frage direkt dazu? Sonst ist Frau Holtkamp an der Reihe.

**Frau Nink:** Ja, das wäre direkt dazu.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann dürfen Sie das. Bitte schön.

**Frau Nink:** Danke. – Ich wollte das mit den Beobachtungsdauern – – Frau Sternberg hat erläutert, wie das zustande kommt. Der Endpunkt ist nicht über die Behandlung hinaus weiter beobachtet worden. Die beste Lösung in der Studie wäre gewesen, man hätte das einfach weiter beobachtet. Dann wären wir nicht in diese Lage gekommen, dass wir sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten haben, sodass es nicht möglich ist, die Raten in dieser Situation miteinander zu vergleichen. Das ist das Problem. Das schlägt hier sehr deutlich zu, auch in einer Situation, wenn man sich vorstellt, man möchte gern einen Endpunkt wie andauernde Transfusionsfreiheit anschauen, beispielsweise 24 Wochen, und ich habe im Vergleichsarm die Patienten nur vier bis fünf Monate unter Beobachtung, dann wird es für diese sehr schwierig sein, diese 24 Wochen Transfusionsfreiheit überhaupt zu erreichen. Deshalb ist die Ereigniszeitanalyse eine bessere methodische Lösung als die Raten, aber wir haben nach wie vor dieses Problem bestehen, dass wir in der Studie die unterschiedlichen Beobachtungszeiten haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Röllig dazu.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Vielleicht darf ich als jemand, der auch klinische Studien macht, den Einwand von Frau Nink als sehr valide und wichtig kommentieren, auf der anderen Seite aber sagen, dass wir arzneimittelrechtlich Patienten, die ein Rezidiv haben oder die auf eine Therapie nicht mehr ansprechen, gern einen Wechsel ihrer Therapie ermöglichen würden, gegebenenfalls auch mit neuen Substanzen im Rahmen klinischer Studien. Das ist manchmal regulatorisch schwierig, wenn man Ereignisse oder Endpunkte im Rahmen einer vorherigen Studie noch erheben möchte, weil sich die Studien eigentlich arzneimittelrechtlich nicht überlappen dürfen. Ich könnte mir vorstellen, dass das ein Grund dafür gewesen ist und dass diese Ereigniszeitanalyse vielleicht ein guter Ausweg aus dieser Misere in dem Falle ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Röllig. – Jetzt ist aber Frau Holtkamp von der Patientenvertretung dran. Bitte schön.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Nachfrage an die Fachgesellschaft und die Experten zu dem Nebenwirkungsprofil. Sie haben das Vorhofflimmern als Nebenwirkung betont.

(Zuruf: Es ist extrem leise, es ist fast nicht verständlich.)

**Frau Dr. Holtkamp:** Hören Sie mich jetzt?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sehr gut, Frau Holtkamp. Ausgezeichnet.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Nachfrage zu dem Nebenwirkungsprofil. Von der Fachgesellschaft haben Sie auf die Bedeutung des Vorhofflimmerns hingewiesen. Es geht hier um ältere Patienten, bei denen das relevant sein dürfte. Ziehen Sie daraus klinische Konsequenzen, was die Therapieentscheidung angeht?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns die Daten aus dem New England Journal Paper auch angeschaut. Im Dossier sah es, glaube ich, etwas anders aus. Das Vorhofflimmern ist ein relevantes Thema, allerdings ist das unter der klinischen Beurteilung aller Experten, die wir bei uns eingeschlossen hatten, bisher nicht als wirklich kritischer Punkt aufgefallen. Man muss vielleicht sagen, dass die Rate im Vergleichsarm sehr niedrig ist. Deshalb haben wir das höflicherweise mit „möglicherweise“ formuliert. Wir nehmen diese Nebenwirkung natürlich sehr ernst, aber zurzeit sehe ich daraus keine Konsequenzen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Li wollte sich dazu auch äußern. Bitte schön.

**Frau Dr. Shuang Li (AbbVie):** Auch bei dieser Nebenwirkung sehen wir keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In unserem Dossier wollen wir noch einmal betonen, dass der Unterschied in den beiden Armen nicht statistisch signifikant ist. Außerdem gab es nur zwei Fälle, in denen eindeutig eine Kausalität zur Venetoclax-Therapie gebildet werden konnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Li. – Frau Ludwig hat sich zu Wort gemeldet.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich hätte eine weitere Frage an die klinischen Stellungnehmer zur Dosierung von Azacitidin. In der vorliegenden Studie wurde das in dem 7/0/0-Schema entsprechend der Fachinformation durchgeführt. Aber es sind auch andere Dosierungen von Azacitidin bekannt, zum Beispiel im 5/2/2- oder 5/0/0-Schema. Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Welches ist hier die vorrangige Dosierung? Was setzen Sie ein?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Professor Röllig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich kann das gern beantworten. Verschiedene Dosierungsschemata, die Sie genannt haben, kommen im Alltag zum Einsatz. Dabei würde ich

sagen, dass das 7/0/0- und das 5/2/2-Schema diejenigen sind, die am häufigsten zum Einsatz kommen. 7/0/0 bedeutet, dass die Patienten hintereinander sieben Tage – und deshalb auch am Wochenende – Azacitidin erhalten müssen. Das ist für ambulante Patienten schwierig logistisch zu realisieren. Deshalb wird dort häufig 5/2/2 eingesetzt, das heißt, über das Wochenende Pause und am Montag und Dienstag noch einmal, während das Siebenerschema – also hintereinander weg – häufig für Patienten eingesetzt wird, die stationär sind, weil es dort von der Versorgung her kein Problem ist, die Patienten mit dem Azacitidin, das nach der Herstellung nur relativ kurz haltbar ist, zu versorgen. Das 5/0/0-Schema kommt im Allgemeinen nicht primär zum Einsatz, sondern nur dann, wenn man bei den Patienten ausgeprägte hämatologische Toxizitäten sieht und sich gezwungen sieht, die Dosierung der eingesetzten Medikamente zu verringern. Insofern die Antwort auf Ihre Frage: 7/0/0 oder 5/2/2 ist das, was in der Praxis am häufigsten zum Einsatz kommt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Ludwig, damit ist Ihre Frage beantwortet. Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würden wir nach einer guten Dreiviertelstunde zum Ende der Befragung kommen, und ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit, diese Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Frau Wolfram, Sie haben das Wort.

**Frau Wolfram (AbbVie):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zum Schluss auf vier wichtige Punkte eingehen, die aus meiner Sicht für die Diskussion heute bedeutsam und wichtig waren. Der erste Punkt ist die Erkrankung an sich. Ich denke, wir haben sehr deutlich gehört, dass wir es mit einer sehr aggressiven Erkrankung zu tun haben. Für diese Patienten gibt es ohne intensive Chemotherapiemöglichkeiten nur sehr wenige therapeutische Optionen. Mit Venetoclax in Kombination mit HMA haben wir eine sehr effektive Substanz – auch das haben wir gehört –, die die Überlebenszeit dieser schwerkranken Menschen signifikant verlängert hat. Diese Verlängerung entspricht über 50 % gegenüber Azacitidin. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir die erste Studie seit Jahrzehnten haben, in der es gelungen ist, mit unserer Kombinationstherapie diesen Therapiestandard so hoch zu setzen.

Der zweite Punkt, den ich hervorheben möchte, ist die Transfusionsfreiheit. Auch das haben wir heute sehr ausführlich diskutiert. Dieser Endpunkt ist sowohl für die Patienten als auch für die Kliniker sehr relevant wegen der Symptombefreiheit und der Entlastung, die für die Patienten entstehen kann, weil sie nicht so häufig ins Krankenhaus müssen und dadurch wertvolle Zeit gewinnen. Mit dem Dossier und der Stellungnahme – ich habe das während der Diskussion gezählt – haben wir, wenn ich mich nicht irre, 18 Analysen vorgelegt, unterschiedliche Methoden, sowohl getrennt nach Erythrozyten und Thrombozyten als auch gemeinsam, die alle statistisch signifikante, robuste Vorteile für Venetoclax zeigen. Insofern ist es aus unserer Sicht wichtig, auch diesen Endpunkt in die Gesamtbetrachtung der Evidenz einzuschließen und für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Der dritte Punkt ist das Thema Verträglichkeit. Auch das war heute ein Thema. Wir haben gehört, es gibt bekannte Nachteile, aber wir haben auch über Vorteile diskutiert und das Thema Gesamtraten erläutert. Wir sehen in den Gesamtraten für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse jeweils keine Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Monotherapie mit HMA Azacitidin.

Der vierte und letzte Punkt, auf den ich eingehen möchte, ist der Endpunkt Lebensqualität. Wir haben aus den methodischen Überlegungen keinen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Qualität abgeleitet. Nichtsdestotrotz sind wir der Überzeugung, dass diese wertvollen Daten in die Diskussion einfließen müssen und zur Entscheidung gehören. Es gibt auch andere Studien, es gab auch Studien, in denen keinerlei Daten erhoben wurden. Deshalb ist das sicherlich ein Zeichen der guten Qualität der Studien und der guten Evidenz zu Venetoclax.

Insgesamt haben wir es mit einer sehr schweren und hochaggressiven Erkrankung zu tun. Im Kontext dieser schweren Erkrankung und der Entscheidungen, die im Gemeinsamen Bundesausschuss zu anderen Substanzen getroffen wurden, sind wir der Überzeugung, dass die Evidenz, die wir mit Viale-A vorgelegt haben, für die Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen, einen erheblichen Zusatznutzen bedeutet. Venetoclax etabliert sich bereits jetzt als Therapiestandard in der Versorgung dieser sehr schwer therapierbaren Patientengruppe. Insofern sind wir absolut von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen überzeugt.

Wir bedanken uns sehr bei Ihnen für die Diskussion und Ihre Fragen und wünschen Ihnen einen schönen Tag.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wolfram, für diese Ausführungen. Sie dürfen sicher sein, dass all das, was hier diskutiert wurde, in die weiteren Beratungen einfließen wird. Ich möchte mich meinerseits bei allen Teilnehmern bedanken, insbesondere bei den Klinikern, dass Sie uns so ausführlich und fachkundig zur Seite gestanden haben. Das ist sehr wichtig für uns. Ich möchte auch nicht versäumen, mich dafür zu entschuldigen, dass wir uns um eine Viertelstunde verspätet haben, aber das ist bei diesen Anhörungen leider nicht immer vermeidbar. – Vielen Dank noch einmal. Ich wünsche Ihnen allen einen guten Tag. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13:06 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-291-z Venetoclax**

Stand: September 2021

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Venetoclax**

**[zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:  
- Glasdegib (Beschluss vom 09. Februar 2021)  
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 10. April 2021)  
Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind  
- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> 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.
Azacitidin L01BC07 Vidaza®	Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>- akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)</li> <li>- AML mit &gt; 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.</li> </ul>
Cytarabin L01BC01 Alexan®	Alexan wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter, nichtlymphatischer Leukämien</li> </ul>
Daunorubicin L01DB02 Daunoblastin®	<u>Erwachsene</u> Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.
Decitabin L01BC08 Dacogen®	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Bendalis®	[...] Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie [...]
Etoposid	<u>Entscheidung der Europäischen Kommission zur Harmonisierung der Fachinformation von Etopophos:</u>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CB01 Etopophos®	Etopophos® ist angezeigt in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen und Kindern. (Stand Juni 2017; EMEA/H/A-30/1417; Entscheidung (2017)4521 of 26/06/2017)
Glasdegib L01XX63 Daurismo®	Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.
Histamindihydrochlorid L03AX14 Ceplene®	Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.
Idarubicin L01DB06 Zavedos®	Erwachsene: Zavedos ist zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.
Mitoxantron L01DB07 Mitoxantron Teva®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.
Tioguanin L01BB03 Tioguanin-Aspen	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2021-B-291-z (Venetoclax)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. Juli 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews .....	9
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	39
Referenzen .....	41

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AML	Acute Myeloid Leukemia
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azacytidine
BM	Bone marrow
CBF	Core binding factor
CCR	Conventional care regimens
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	Complete remission
DEC	Decitabine
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HiDAC	High-dose cytarabine
HMA	Hypomethylating agents
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Low-dose cytarabine
LoE	Level of Evidence
MDS	Myelodysplastic syndrome
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND-AML	Newly Diagnosed AML
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRCT	Non-randomized controlled trial
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
RBC	Red blood cell
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
R/R-AML	Relapsed/Refractory AML

SC	Subcutaneously
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEN	Venetoclax
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erwachsenen mit neu diagnostizierter oder sekundärer AML (insbesondere Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind).

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akute myeloische Leukämie (AML)* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 29.07.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 23.02.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 677 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### G-BA, 2021 [2].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand: 10.04.2021

#### XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

1. Hinweise zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose  $> 1.000/\mu\text{l}$  im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark  $< 30\%$ , bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe „Spezielle Patientengruppe“) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML, Blastenanteil im Knochenmark  $\geq 30\%$ ), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen:

Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit  $10 - 29\%$  Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.

d) Spezielle Patientengruppe:

CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.

Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn zwei der folgenden Merkmale vorliegen:

Leukozyten  $> 16.000/\mu\text{l}$ , Hämoglobin  $< 10\text{ g/dl}$ , Thrombozyten  $< 100.000/\mu\text{l}$ , Blasten im Knochenmark  $> 5\%$ , Splenomegalie  $> 5\text{ cm}$  unterhalb Rippenbogen

und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:

zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.

Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomerkmale zu nennen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Leukozyten  $< 5.000/\mu\text{l}$ , sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen  $5.000/\mu\text{l}$  und  $10.000/\mu\text{l}$  angestrebt werden. In den Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. (1996) wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

g) Behandlungsdauer:

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

j) Weitere Besonderheiten

Die Behandlung soll von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

1 A Pharma GmbH, axicorp Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Hexal AG und medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel der Firmen A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Addmedica, ADL Pharma GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, CC-Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:  
entfällt

---

**G-BA, 2013 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2013 - **Decitabin**

**Anwendungsgebiet**

Dacogen® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

**Vergleichstherapie**

Decitabin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Geringer Zusatznutzen

## 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## 3.3 Systematische Reviews

---

### Liu B et al., 2020 [5].

The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

To evaluate the efficacy and adverse effects of venetoclax(VEN) in combination with hypomethylating agents(HMAs) in acute myeloid leukemia(AML) or myelodysplastic syndrome(MDS).

#### Methodik

##### Population:

- AML or MDS patients

##### Intervention:

- Venetoclax in combination with azacytidine (AZA) or decitabine (DEC)

##### Komparator:

- k.A.

##### Endpunkte:

- primary outcome: overall CR rate.
- secondary outcome: ORR, median OS and the rate of grade 3–4 adverse events including decreased white blood cell count, thrombocytopenia, anemia and febrile neutropenia.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar and ClinicalTrials.gov.
- Until August 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa Scale and Cochrane risk of bias tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 retrospective cohort studies, 5 NRCTs and 1 RCT

**Table 2.** The study design and treatment regimen used in the included studies.

Study	Diseases	Regimen
Aldoss, et al. [8]	De novo AML: 58 Therapy-related AML: 10 Secondary AML: 22	AZA + VEN: 9; DEC + VEN: 81 5-day DEC: 33; 10-day DEC: 48
Asghari et al. [9]	AML-MRC: 38 Therapy-related AML: 10	AZA + VEN: 40; DEC + VEN: 31
Ball et al. [10]	MDS-EB1: 14 MDS-EB2: 25 MDS-RS MLD: 2 MDS-U: 1	VEN starting dose: 400 200 mg, ≤100 mg, AZA + VEN: 23; DEC + VEN: 19
DiNardo et al. [4]	De novo AML: 109 Secondary AML: 36	-Dose escalation phase(AZA/ DEC: 22/23): VEN: from 20 mg to a target dose of 400, 800, 1200 mg/d orally. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, IV; DEC: 20 mg/m <sup>2</sup> day1-5 IV. -Dose-expansion phase(AZA/DEC: 50/50): VEN: from 100 mg to a target dose of 400, 800 mg/d orally. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, IV; DEC: 20 mg/m <sup>2</sup> day1-5 IV.
Lou, et al. [11]	Primary refractory AML: 16 Relapsed AML: 32	VEN: from 100 mg with a 3-day ramp to target dose of 400 mg/d orally. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, H.
Maiti et al. [12]	New diagnosed AML: 40 Secondary AML: 28 Relapsed/refractory AML: 33	VEN: 400 mg/d orally on day1-28 in cycle 1. DEC: 20 mg/m <sup>2</sup> day1-10 IV(until CR/CR0), followed by 5-day cycles.
Mittal et al. [13]	Relapsed/refractory AML: 11	AZA + VEN: 8; DEC + VEN: 3
Rausch et al. [14]	De novo AML: 69 Secondary AML: 40 Therapy-related AML: 12	-DEC 20 mg/m <sup>2</sup> d1-5/d1-10: 110 -AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7: 11 -VEN 400 mg/d or >400 mg/d orally × 7-30d
Wei et al. [15]	Treatment-Naive Higher-Risk MDS: 59	-randomized cohort: VEN 400/800 mg daily + AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7 -dose escalation cohort: VEN 100/200/400 mg daily + AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7 -safety expansion cohort: VEN 400 mg daily + AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7
Winters et al. [16]	Older Newly Diagnosed AML: 30	VEN from 100 mg with a 4-day ramp to target dose of 600 mg/d orally + AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7
Winters, et al. [17]	Older Newly Diagnosed AML: 30	VEN: from 100 mg with a 3-day ramp to a target dose of 400 mg/d orally, for 28-day cycles. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, IV/H
Zeidan et al. [18]	Relapsed/refractory MDS: 46	-C1 group(22): VEN monotherapy 400 and 800 mg/d for 28-day cycles -C2 group(24): VEN + AZA 100, 200 and 400 mg daily for 14 of 28-day cycles + AZA 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7
DiNardo et al. [4]	-AML(C1 group) De novo: 214; Secondary: 72 -AML(C2 group) De novo: 110; Secondary: 35	-C1 group(286): VEN: from 100 mg with a 3-day ramp to a target dose of 400 mg/d orally, for 28-day cycles. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, IV/H -C2 group(145): VEN placebo. AZA: 75 mg/m <sup>2</sup> day1-7, IV/H

- Abbreviations: IV, Intravenous; H, Subcutaneous.

### Charakteristika der Population:

- A total of 934 AML and 125 MDS patients, aged between 18 and 91 years, of whom more than 50% were male and elderly (>60 years). Most patients (>50%) were considered to have unfavourable- risk AML and MDS according to the genetic risk stratification used in all studies

### Qualität der Studien:

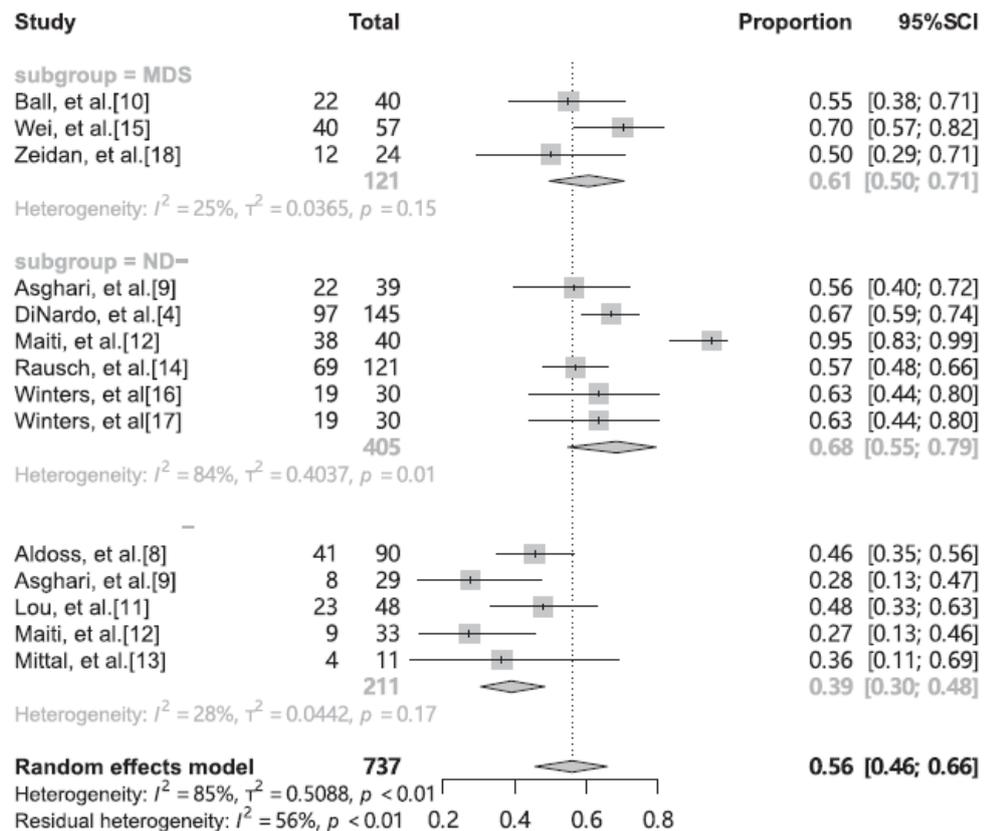
- The cohort studies and NRCTs were evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale, with scoring between 7 and 9 and considered 'high quality'; the RCT was evaluated using the Cochrane risk of bias tool, which was scored 5 and also considered 'high quality'.

### Studienergebnisse:

- Overall analysis (AML and MDS patients)
  - Seven cohort studies and 5 NRCTs were analyzed by random-effects model and the results showed pooled overall CR rate after treatment with VEN + HMA regimen was 56% (95% CI, 51-62%, I<sup>2</sup> = 51%),
  - while the pooled ORR was 68% (95% CI, 61–75%, I<sup>2</sup> = 67%).
  - Results showed moderate heterogeneity.
  - A total of 7 studies reported median OS, and a descriptive systematic evaluation of median OS was observed in the range of 4.9–17.5 months.
  - The CR and median OS in VEN + AZA groups was 66.4% and 14.7 months, respectively, in the study by DiNardo et al.
  - A total of 8 studies reported adverse events, with cytopenia and infection being the most common grade 3– 4 adverse events, and adverse events were combined for 7 of these studies. The pooled rate of febrile neutropenia was 47%(95% CI, 36-58%, I<sup>2</sup> = 84%). The pooled rate of grade 3–4 decreased white blood cell count was 42%(95% CI, 30-54%, I<sup>2</sup> = 77%). The pooled rate of grade 3–4 anemia was 28% (95% CI, 14-48%, I<sup>2</sup> = 86%). The pooled rate of grade 3–4 thrombocytopenia was 33%(95% CI, 14–58%,

I<sup>2</sup> = 96%). In the study by DiNardo et al., the incidences of grade 3–4 adverse events in patients who received VEN + AZA regimen were 42% of the patients with febrile neutropenia, 20% with decreased white blood cell count, 26% with anemia, 45% with thrombocytopenia, respectively.

- Subgroup analysis
  - pooled overall **CR rate of 68% (95% CI 55-79%, I<sup>2</sup> = 84%, Figure 4) for the ND-AML group** 39% (95% CI 30-48%, I<sup>2</sup> = 28%, Figure 4) for R/R-AML, and 61% (95% CI 50-71%, I<sup>2</sup> = 25%) for MDS.



○ **Figure 4.** Forest plots of the pooled CR rate for different disease types.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of VEN to HMAs may provide significant clinical benefit for AML/MDS patients, where response rates are better in MDS and ND-AML than in R/R-AML, but attention should be paid to the possible increased risk of febrile neutropenia. However, there is still a need for RCT to comprehensively evaluate the efficacy and adverse effects of the VEN + HMAs regimen in patients with AML and MDS.

---

### Wen B et al., 2020 [8].

Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis.

### Fragestellung

A systematic review and network meta-analysis were performed to indirectly compare the efficacy and safety of decitabine and azacitidine in elderly AML patients.

## Methodik

### Population:

- elderly AML patients

### Intervention/Komparator

- azacitidine or decitabine, and compared the two drugs against each other, or compared them to standard supportive care, or placebo

### Endpunkte:

- mortality, complete and partial responses, and haematologic improvement

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Web of Science, EMBASE and Cochrane Library through May 14, 2019.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials

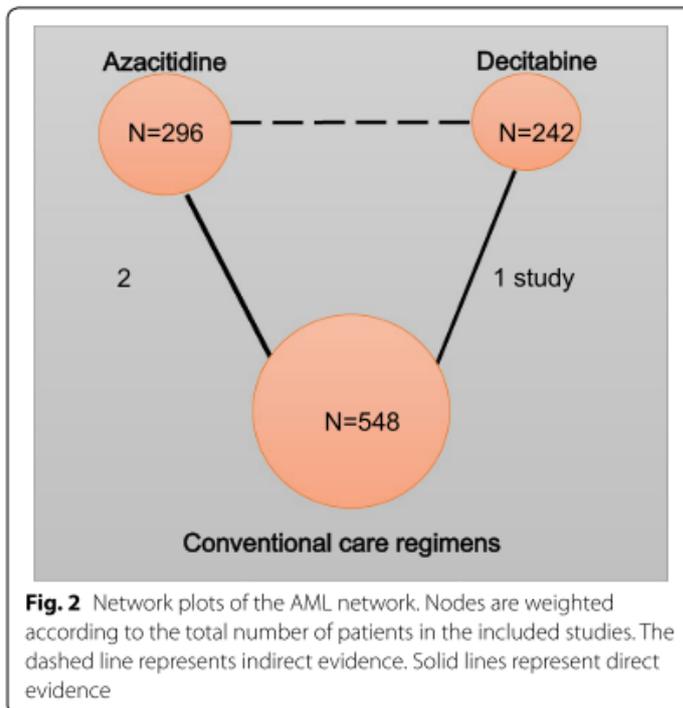
### Charakteristika der Population:

- The three RCTs involved a total number of 1086 patients with an age range of 64–91 years old. Two RCTs compared azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/day, SC × 7 days) and the conventional care regimens (CCR), including lowdose cytarabine (LDAC) or best supportive care (BSC) or intensive chemotherapy (IC), and included 601 patients (296 azacitidine and 305 CCR; age average 74; range 64–91 years old). The other RCT compared decitabine (20 mg/m<sup>2</sup>, IV, QD × 5 days/4 weeks) to the CCR including supportive care or cytarabine and included 485 patients (242 decitabine and 243 CCR; age average 73; range 64–91 years old).

### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Domber, 2015	?	+	-	+	+	+	+
Fenaux, 2010	?	?	?	?	+	+	+
Kantarjian, 2012	?	+	-	+	+	+	+

### Studienergebnisse:



- Direct comparisons showed that azacitidine significantly reduced mortality (RR = 0.90, 95% CI 0.83–0.98,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 94.0\%$ ), while decitabine did not show improvement in mortality rates compared to CCR (RR = 0.97, 95% CI 0.92–1.02). Higher complete responses were reported in both groups as compared to CCR.
- Indirect head-to-head comparisons showed that azacitidine significantly reduced the mortality rate (RR = 0.83 95% CI 0.77–0.90,  $I^2 = 82.8\%$ ) and anemia (RR = 0.68, 95% CI 0.52–0.90,  $I^2 = 82.2\%$ ). Patients in the azacitidine group were more likely to achieve

complete response (CR) compared to decitabine (RR = 1.66, 95% CI 1.17–2.35, I<sup>2</sup> = 65.3%, low certainty). There was no statistically significant difference found in other study outcomes including partial response rate, neutropenia and thrombocytopenia. Similarly, azacitidine showed improved overall survival by SUCRA analysis compared to decitabine (74.7% vs. 47.1%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Compared to CCR, azacitidine or decitabine yields both better outcomes, including mortality, overall response, and improvement of haematological parameters. For indirect head-to-head comparisons, low certainty of evidence was found when comparing azacitidine and decitabine. The superiority of either agent cannot be confirmed in this study and head-to-head clinical trials are still required to provide more information about the efficacy and safety of the two agents. In addition, other factors including adverse effects, patient preferences and cost, are also important and should be taken into consideration in the final choice between the two agents.

### *Kommentare zum Review*

- The consistency of the network could not be evaluated because there were no closed loops
- Heterogeneity and publication bias could not be obtained because of the small number of trials investigating each agent
- direct and indirect head-to-head comparisons were performed with low or moderate of the certainty of the evidence
- Subgroup analysis could not be assessed due to the paucity of data. → unklar ob Patienten vorbehandelt oder nicht.

---

### **He PF et al., 2017 [4].**

Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and metaanalysis

### **Fragestellung**

The purpose of this study was to assess what is currently known about the efficacy and safety of decitabine in elderly AML patients by performing a meta-analysis.

### **Methodik**

#### Population:

- previously untreated elderly AML (≥ 60 Jahre)

#### Intervention:

- decitabine

#### Komparator:

- k.A.

#### Endpunkte:

- CR, overall response rate (ORR) and overall survival (OS)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Embase and Cochrane Library
- Bis Februar 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias Assessment Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=9 (n=718 Patienten)

#### Charakteristika der Population:

**Table 1: General characteristics of the included studies**

First Author	Year	Country	Study-center	Phase	Dose and schedule of decitabine	Trial Sponsor
Jacob et al. [10]	2015	India	NR	NR	20 mg/m <sup>2</sup> 5-days 4 weeks	NR
Yan et al. [11]	2012	America	Single-center	Phase II	20 mg/m <sup>2</sup> 10-days 4 weeks	National Cancer Institute
Ritchie et al. [12]	2013	America	Single-center	NR	20 mg/m <sup>2</sup> 10-days 4 weeks	Leukemia Fighters™
Cashen et al. [13]	2010	America	Multicenter	Phase II	20 mg/m <sup>2</sup> 5-days 4 weeks	NR
Blum et al. [14]	2010	America	Single-center	Phase II	20 mg/m <sup>2</sup> 10-days 4 weeks	National Cancer Institute
Tawfik et al. [15]	2014	America	Single-center	NR	20 mg/m <sup>2</sup> 5-days 4 weeks	National Cancer Institute
Kantarjian et al. [16]	2012	America	Multicenter	Phase III	20 mg/m <sup>2</sup> 5-days 4 weeks	MDACC and others
Lübbert et al. [17]	2011	Germany	Multicenter	Phase II	15 mg/m <sup>2</sup> 3-days 6weeks*	European LeukemiaNet
Park et al. [18]	2016	Korea	Single-center	NR	20 mg/m <sup>2</sup> 5-days 4 weeks	Yonsei University

Abbreviations: NR: Not Reached; 15 mg/m<sup>2</sup> 3-days 6weeks\*: 15 mg/m<sup>2</sup>, three times daily on 3 consecutive days. MDACC: M.D. Anderson Cancer Center.

**Supplementary Table 1: Baseline characteristics of patients in the included studies**

First Author	No. patients	Median age (years)	Gender (male %)	AML type (%)		BM blast (%)		Cytogenetics-risk (%)		
				<i>De novo</i>	secondary	< 30	≥ 30	favorable	intermediate	poor
Jacob et al. [10]	15	65	80	87	13	13	60	33	47	20
Yan et al. [11]	16	75	50	NR	NR	31	69	NR	NR	NR
Ritchie et al. [12]	52	75	44	NR	NR	NR	NR	NR	53	45
Cashen et al. [13]	55	74	51	23	71	33	67	NR	65	35
Blum et al. [14]	53	74	64	NR	NR	NR	NR	40	NR	30
Tawfik et al. [15]	34	75	50	53	41	56	35	3	32	38
Kantarjian et al. [16]	242	73	57	64	36	27	71	NR	63	36
Lübbert et al. [17]	227	72	61	49	51	3	95	1	45	32
Park et al. [18]	24	73	50	92	8	NR	NR	13	67	13

BM blast: Bone Marrow blast; NR: Not Reported;

### Qualität der Studien:

- Based on the risk of bias assessment criteria, included 9 studies were classified into class B. Sensitivity analyses indicated that excluding any single study did not significantly affect the pooled outcomes, suggesting the results of our meta-analysis were stable.

### Studienergebnisse:

- **CR**
  - 8 Studien: Pooled estimate for overall CR rate was 27% (95% CI 19%–36%). In subgroup analysis of therapy schedule, data from 3-days 6 weeks course showed that CR rate was 13% (95% CI 9%–18%), and the 5-days 4 weeks course showed a CR rate of 17% (95% CI 13%–21%). The patients treated with 10-days 4 weeks course achieved a significantly higher CR rate of 45% (95% CI 37%–54%) than the other two courses (P < 0.001).
- **ORR**
  - 8 Studien: Pooled estimate for ORR of decitabine treated patients was 37% (95% CI 28%–47%). Subgroup analysis of ORR with 3-days 6 weeks course was 26% (95% CI 20%–32%) and 5-days 4 weeks course was 29% (95% CI 22%–37%). Patients treated with the 10-days 4 weeks course showed a relatively higher ORR of 53% (95% CI 37%–

70%). In the different treatment schedule, ORR presented a consistent pattern with CR, 10-days 4 weeks course showed significantly better response than the other two courses ( $P = 0.001$ ).

- **OS**

- 6 Studien: Pooled estimate of OS was 8.09 months (95% CI 5.77–10.41). In subgroup analysis of therapy schedule, OS of 5-days 4 weeks course was 6.40 months (95% CI 4.24–8.56) and 10-days 4 weeks course was 11.30 months (95% CI 8.26–14.34). Subgroup analysis showed that 10-days 4 weeks course achieved a relatively prolonged survival.

- **Safety**

- 7 Studien: random-effects model was applied. Myelosuppression was the most common toxicity observed in decitabine treated patients.
- high risks of treatment related AEs: thrombocytopenia 40% (95% CI 28%–53%), febrile neutropenia 38% (95% CI 23%–53%), neutropenia 37% (95% CI 22%–51%), anemia 36% (95% CI 23%–48%) and fatigue 15% (95% CI 4%–26%). Occurrence of treatment associated infections was 36% (95% CI 24%–48%), pneumonia (25%) and sepsis (9%) were the most frequent infectious complications.
- Decitabine treatment related ED rates were analysed in six studies [10, 12, 14–17], random-effects model were adopted. Death within 30-days was 7% (95% CI 2%–11%) and 60-days mortality was 17% (95% CI 11%–22%). Subgroup analysis of the association between ED rate and decitabine course with 5-days and 10-days was 31% (95% CI 13%–49%) and 19% (95% CI 11%–26%). ED rates analyses showed that there was no significant difference in mortality between 5-days and 10-days courses treatment ( $P = 0.072$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis showed that decitabine brought considerable treatment response in elderly AML patients. Preliminary data indicated longer exposure times to decitabine showed an improved response rate and relatively prolonged survival. The dose schedule of decitabine did not seem to affect ED rate with patients receiving 10-days decitabine (19%) compared with those received 5-days course (31%). Neutropenia and thrombocytopenia related to myelosuppression were common during decitabine treatment. Prospective clinical trials that directly compared decitabine courses are still needed to confirm the more optimal administration.

In conclusion, our meta-analysis suggests that decitabine is an effective and well-tolerated therapeutic alternative with acceptable side effects in elderly AML patients. To improve the overall response and maintain durable remission, further studies should focus on determining the best administration schedule and developing the optimal combination with decitabine.

### 3.4 Leitlinien

---

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [6].

##### Acute Myeloid Leukemia

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnosis and Treatment of AML in adults

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

- Repräsentatives Gremium – trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft nicht zu (unzureichend dargelegt, siehe unten).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft nicht zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Verbindung zu Evidenz nur über Hintergrundtext indirekt zu erkennen).
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität – trifft zu.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for AML, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in AML published since the previous Guidelines update. [...] The PubMed database was chosen [...].

##### LoE/ GoR

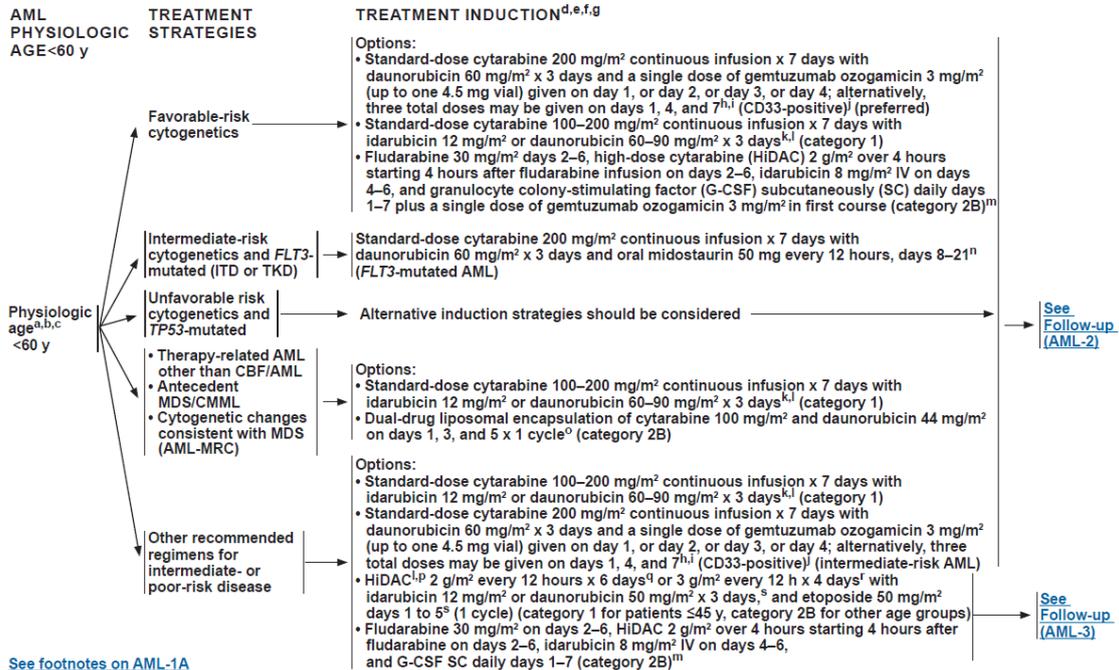
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Empfehlungen



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-1

### FOOTNOTES FOR TREATMENT INDUCTION (PHYSIOLOGIC AGE <60 YEARS)

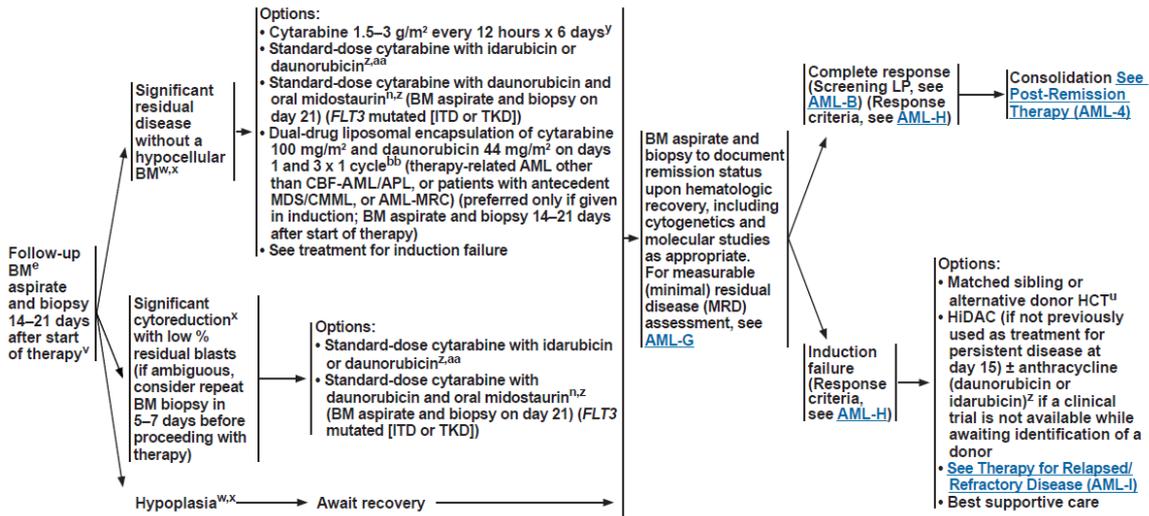
- <sup>a</sup> Patients with elevated blast counts are at risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include apheresis, hydroxyurea, and/or a single dose of cytarabine (1–2 g). Prompt institution of definitive therapy is essential.
- <sup>b</sup> Poor performance status and a comorbid medical condition, in addition to age, are factors that influence ability to tolerate standard induction therapy.
- <sup>c</sup> Patients with CBF-AML and core abnormalities may benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin. Consider screening with fluorescence in situ hybridization (FISH) to identify translocations/abnormalities associated with CBF-AML.
- <sup>d</sup> See Principles of Supportive Care for AML (AML-E).
- <sup>e</sup> See Monitoring During Therapy (AML-F).
- <sup>f</sup> Consider referral to palliative care for consultation at the start of induction. LeBlanc T, et al. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308 and LeBlanc T, et al. *J Oncol Pract* 2017;13:589-590. See NCCN Guidelines for Palliative Care.
- <sup>g</sup> See General Considerations and Supportive Care for AML Patients Who Prefer Not to Receive Blood Transfusions (AML-D).
- <sup>h</sup> Burnett AK, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:369-377. Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules; Hills RK, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:986-996.
- <sup>i</sup> Patients who receive transplant shortly following gemtuzumab ozogamicin administration may be at risk for developing sinusoidal obstruction syndrome (SOS). Wadleigh M, et al. *Blood* 2003;102:1578-1582. If transplant is planned, note that prior studies have used a 60- to 90-day interval between the last administration of gemtuzumab ozogamicin and HCT.
- <sup>j</sup> Threshold for CD33 is not well-defined and may be ≥1%.
- <sup>k</sup> ECOG reported a significant increase in complete response rates and overall survival using daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 days versus 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 days in patients <60 years of age. Fernandez HF, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259. If there is residual disease on days 12–14, the additional daunorubicin dose is 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 days. Burnett AK, et al. *Blood* 2015;125:3878-3885.
- <sup>l</sup> For patients with impaired cardiac function, other cytarabine-based regimens alone or with other agents can be considered. See Discussion.
- <sup>m</sup> Burnett AK, et al. *J Clin Oncol* 2013;31:3360-3368.
- <sup>n</sup> This regimen is for FLT3 mutation-positive AML (both ITD and TKD mutations). While midostaurin was not FDA approved for maintenance therapy, the study was designed for consolidation and maintenance midostaurin for a total of 12 months. Stone RM, et al. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.
- <sup>o</sup> There are limited data supporting the use of this regimen in patients aged <60 years. Lancet JE, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692.
- <sup>p</sup> The use of high-dose cytarabine for induction outside the setting of a clinical trial is still controversial. While the remission rates are the same for standard- and high-dose cytarabine, two studies have shown more rapid marrow blast clearance after one cycle of high-dose therapy. Kern W and Estey EH. *Cancer* 2006;107:116-124. However, one study showed that high-dose cytarabine may improve the outcome for younger patients. Willemze R, et al. *J Clin Oncol* 2014;32:219-228.
- <sup>q</sup> Weick JK, et al. *Blood* 1996;88:2841-2851.
- <sup>r</sup> Bishop JF, et al. *Blood* 1996;87:1710-1717.
- <sup>s</sup> Willemze R, et al. *J Clin Oncol* 2014;32:219-228.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-1A

AML PHYSIOLOGIC AGE <60 y  
AFTER STANDARD-DOSE CYTARABINE INDUCTION/RE-INDUCTION<sup>f,t,u</sup>



See footnotes on AML-2A

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

AML-2

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOOTNOTES FOR TREATMENT AFTER STANDARD-DOSE CYTARABINE INDUCTION/RE-INDUCTION (PHYSIOLOGIC AGE <60 YEARS)

<sup>e</sup> See [Monitoring During Therapy \(AML-F\)](#).

<sup>f</sup> Consider referral to palliative care for consultation at the start of induction. LeBlanc T, et al. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308 and LeBlanc T, et al. *J Oncol Pract* 2017;13:589-590. See [NCCN Guidelines for Palliative Care](#).

<sup>g</sup> This regimen is for *FLT3* mutation-positive AML (both ITD and TKD mutations). While midostaurin was not FDA approved for maintenance therapy, the study was designed for consolidation and maintenance midostaurin for a total of 12 months. Stone RM, et al. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.

<sup>h</sup> Consider clinical trials for patients with targeted molecular abnormalities.

<sup>i</sup> Begin alternate donor search (haploidentical, unrelated donor, or cord blood) if no appropriate matched sibling donor is available and the patient is a candidate for allogeneic HCT. For induction failure, alternative therapy to achieve remission is encouraged prior to HCT.

<sup>j</sup> There are limited prospective data to support this recommendation. Othus M, et al. *Leukemia* 2016;30:1779-1780.

<sup>k</sup> If ambiguous, consider repeat BM biopsy in 5-7 days before proceeding with therapy.

<sup>l</sup> Hypoplasia is defined as cellularity less than 20% of which the residual blasts are less than 5% (ie, blast percentage of residual cellularity).

<sup>m</sup> For re-induction, no data are available to show superiority with intermediate or high-dose cytarabine.

<sup>n</sup> For regimens using high cumulative doses of cardiotoxic agents, consider reassessing cardiac function prior to each anthracycline/mitoxantrone-containing course.

Karanes C, et al. *Leuk Res* 1999;23:787-794.

<sup>oo</sup> If daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> was used in induction, the recommended dose for daunorubicin for reinduction prior to count recovery is 45 mg/m<sup>2</sup> for no more than 2 doses.

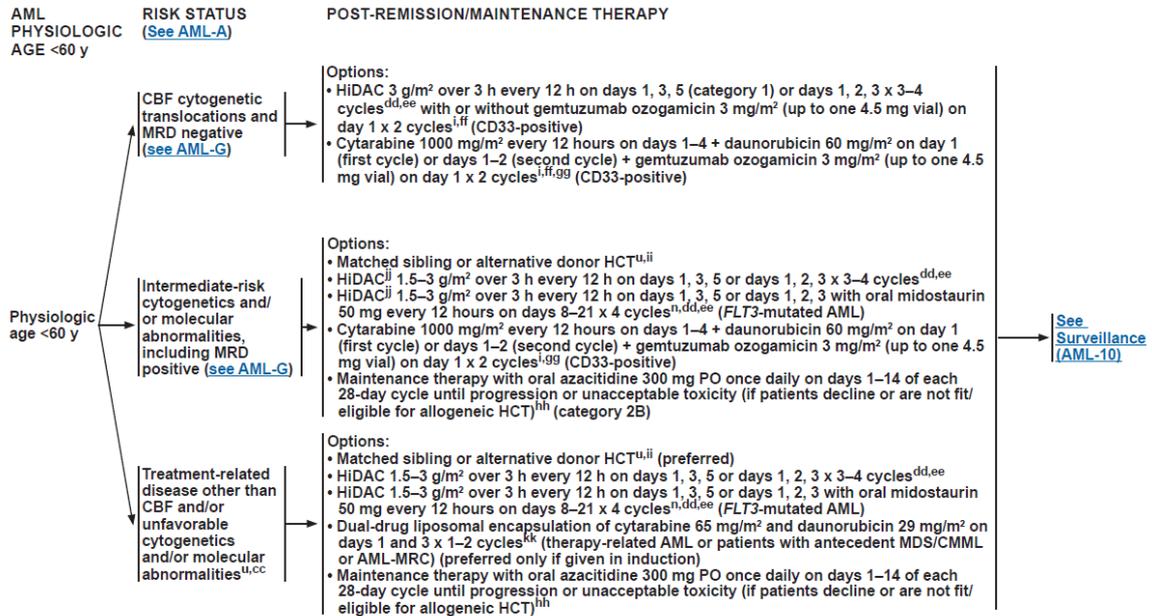
Analogously, if idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> was used for induction, the early reinduction dose should be limited to 10 mg/m<sup>2</sup> for 1 or 2 doses.

<sup>pp</sup> Lancet JE, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-2A



See footnotes on AML-4A

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-4

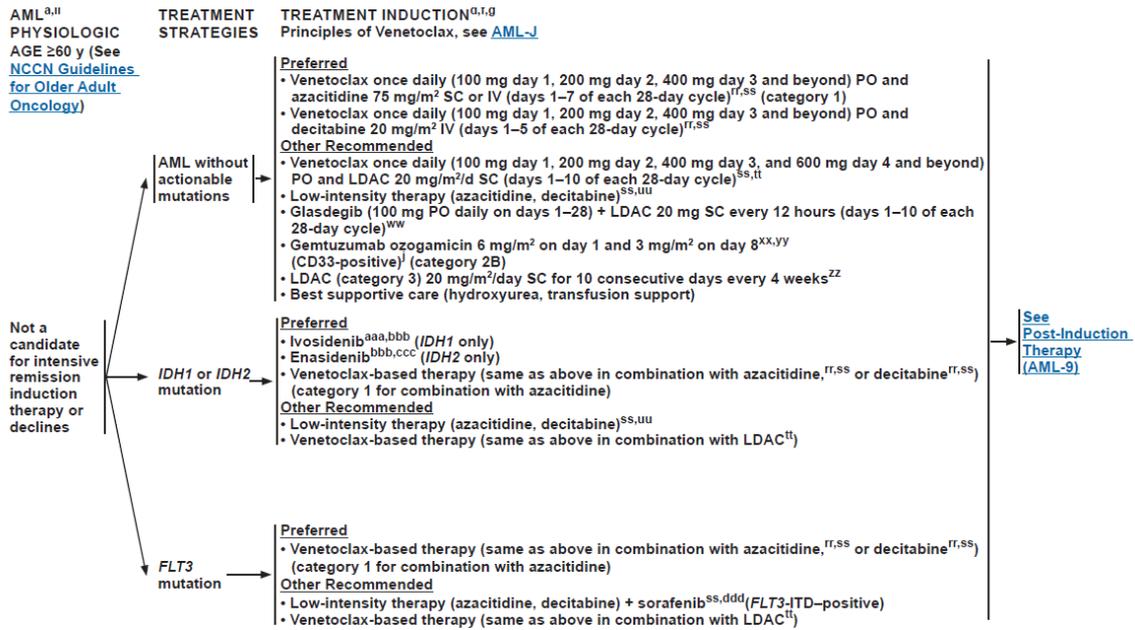
#### FOOTNOTES FOR POST-REMISSION/MAINTENANCE THERAPY (PHYSIOLOGIC AGE <60 YEARS)

- <sup>i</sup> Patients who receive transplant shortly following gemtuzumab ozogamicin administration may be at risk for developing sinusoidal obstruction syndrome (SOS). Wadleigh M, et al. Blood 2003;102:1578-1582. If transplant is planned, note that prior studies have used a 60- to 90-day interval between the last administration of gemtuzumab ozogamicin and HCT.
- <sup>ii</sup> This regimen is for FLT3 mutation-positive AML (both ITD and TKD mutations). While midostaurin was not FDA approved for maintenance therapy, the study was designed for consolidation and maintenance midostaurin for a total of 12 months. Stone RM, et al. N Engl J Med 2017;377:454-464.
- <sup>iii</sup> Begin alternate donor search (haploidentical, unrelated donor, or cord blood) if no appropriate matched sibling donor is available and the patient is a candidate for allogeneic HCT. For induction failure, alternative therapy to achieve remission is encouraged prior to HCT.
- <sup>cc</sup> FLT3-ITD mutation is a poor-risk feature in the setting of otherwise normal karyotype, and these patients should be considered for clinical trials where available.
- <sup>dd</sup> Mayer RJ, et al. N Engl J Med 1994;331:896-903; Jaramillo S, et al. Blood Cancer J 2017;7:e564.
- <sup>ee</sup> Alternate dosing of cytarabine for postremission therapy has been reported (see Discussion). Jaramillo S, et al. Blood Cancer J 2017;7:e564.
- <sup>ff</sup> Meta-analyses showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin have included other dosing schedules. Hills RK, et al. Lancet Oncol 2014;15:986-996.
- <sup>gg</sup> This regimen may also be used in patients with KIT mutations because the outcomes are similar in patients without KIT mutations.
- <sup>hh</sup> This is a maintenance therapy and is not intended to replace consolidation chemotherapy, which can be curative in some cases. In addition, fit patients with intermediate- and/or adverse-risk cytogenetics may benefit from HCT in first CR, and there are no data to suggest that maintenance therapy with oral azacitidine can replace HCT. The panel also notes that the trial did not include younger patients or those with CBF-AML; it was restricted to patients ≥55 years of age with intermediate or adverse cytogenetics who were not felt to be candidates for HCT. Most patients received at least 1 cycle of consolidation prior to starting oral azacitidine. Wei AH, et al. Blood 2019;134 (Suppl\_2):LBA-3.
- <sup>ii</sup> Patients may require at least one cycle of high-dose cytarabine consolidation while donor search is in progress to maintain remission. Patients may proceed directly to transplant following achievement of remission if a donor (sibling or alternative) is available.
- <sup>jj</sup> There is no evidence that HiDAC is superior to intermediate doses (1.5 g/m<sup>2</sup> daily x 5 days) of cytarabine in patients with intermediate-risk cytogenetics.
- <sup>kk</sup> Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-4A



[See footnotes on AML-6A](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-6

#### FOOTNOTES FOR TREATMENT INDUCTION (PHYSIOLOGIC AGE ≥60 YEARS)

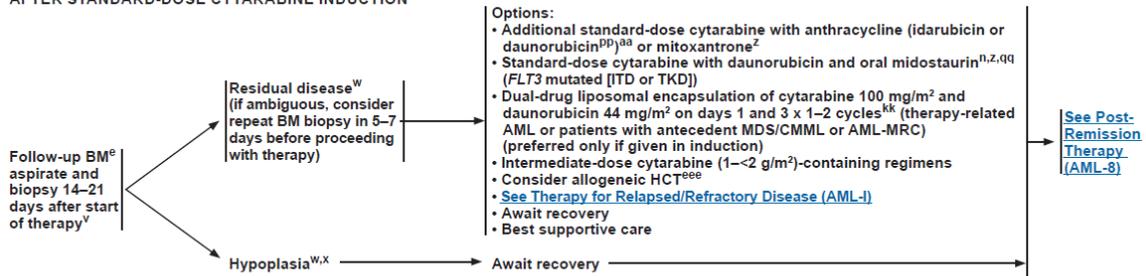
- <sup>a</sup> Patients with elevated blast counts are at risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include apheresis, hydroxyurea, and/or a single dose of cytarabine (1–2 g). Prompt institution of definitive therapy is essential.
- <sup>d</sup> See [Principles of Supportive Care for AML \(AML-E\)](#).
- <sup>f</sup> Consider referral to palliative care for consultation at the start of induction. LeBlanc T, et al. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308 and LeBlanc T, et al. *J Oncol Pract* 2017;13:589-590. See [NCCN Guidelines for Palliative Care](#).
- <sup>9</sup> See [General Considerations and Supportive Care for Patients Who Prefer Not to Receive Blood Transfusions \(AML-D\)](#).
- <sup>i</sup> Threshold for CD33 is not well-defined and may be ≥1%.
- <sup>ii</sup> There is a web-based scoring tool available to evaluate the probability of complete response and early death after standard induction therapy in elderly patients with AML: <http://www.aml-score.org/>. Krug U, et al. *Lancet* 2010;376:2000-2008. A web-based tool to predict CR and early death can be found at: <https://www.fhcr-research.org/TRM/Default.aspx?GUID=1358501B-C922-4422-84F0-0E6C67D8F266> and Walter RB, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4417-4423. Factors in decisions about fitness for induction chemotherapy include age, performance status, functional status, and comorbid conditions. See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).
- <sup>tt</sup> This regimen may be continued for patients who demonstrate clinical improvement (CR/CRi), with consideration of subsequent transplant, where appropriate. DiNardo CD, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228; Wei A, et al. *Blood* 2017;130:890; Wei A, et al. *Haematologica* 2017; Abstract S473; DiNardo CD, *Blood* 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.
- <sup>ss</sup> Patients who have progressed to AML from MDS after significant exposure to HMAs (ie, azacitidine, decitabine) may be less likely to derive benefit from continued treatment with HMAs compared to patients who are HMA-naïve. Alternative treatment strategies should be considered. DiNardo CD, et al. *Blood* 2019;133:7-17.
- <sup>tt</sup> Wei AH, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.
- <sup>uu</sup> In patients with AML with *TP53* mutation, a 10-day course of decitabine may be considered (Welch JS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:2023-2036). Response may not be evident before 3–4 cycles of treatment with HMAs (ie, azacitidine, decitabine). Continue HMA treatment until progression if patient is tolerating therapy. Similar delays in response are likely with novel agents in a clinical trial, but endpoints will be defined by the protocol.
- <sup>vw</sup> This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are ≥75 years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status ≥2, baseline creatinine >1.3 mg/dL) and has been associated with an improved OS in a randomized trial. Cortes JE, et al. *Blood* 2016;128:99.
- <sup>xx</sup> Amadori S, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979.
- <sup>yy</sup> Regimens that include gemtuzumab ozogamicin will not benefit patients with poor-risk disease.
- <sup>zz</sup> Kantarjian HM, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677.
- <sup>aaa</sup> DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:725; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639; Roboz GJ, et al. *Blood* 2020;135:463-471.
- <sup>bbb</sup> When using this agent, monitor closely for differentiation syndrome and initiate therapy to resolve symptoms according to indications. Note that differentiation syndrome can occur later (up to several months after induction).
- <sup>ccc</sup> Stein EM, et al. *Blood* 2015;126:323; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639.
- <sup>ddd</sup> Ohanian M, et al. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-6A

**AML PHYSIOLOGIC AGE  $\geq 60$  y<sup>U</sup>  
AFTER STANDARD-DOSE CYTARABINE INDUCTION<sup>F</sup>**



<sup>e</sup> See [Monitoring During Therapy \(AML-F\)](#).

<sup>f</sup> Consider referral to palliative care consultation at the start of induction. LeBlanc T, et al. *Curr Hematol Malign Rep* 2017;12:300-308 and LeBlanc T, et al. *J Oncol Pract* 2017;13:589-590. See [NCCN Guidelines for Palliative Care](#).

<sup>n</sup> This regimen is for FLT3 mutation-positive AML (both ITD and TKD mutations). While midostaurin was not FDA approved for maintenance therapy, the study was designed for consolidation and maintenance midostaurin for a total of 12 months. Stone RM, et al. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.

<sup>U</sup> Begin alternate donor search (haploidentical, unrelated donor, or cord blood) if no appropriate matched sibling donor is available and the patient is a candidate for allogeneic HCT. For induction failure, alternative therapy to achieve remission is encouraged prior to HCT.

<sup>v</sup> There are limited prospective data to support this recommendation. Othou M, et al. *Leukemia* 2016;30:1779-1780.

<sup>w</sup> If ambiguous, consider repeat BM biopsy in 5–7 days before proceeding with therapy.

<sup>x</sup> Hypoplasia is defined as cellularity less than 20% of which the residual blasts are less than 5% (ie, blast percentage of residual cellularity).

<sup>z</sup> For regimens using high cumulative doses of cardiotoxic agents, consider reassessing cardiac function prior to each anthracycline/mitoxantrone-containing course. Karanes C, et al. *Leuk Res* 1999;23:787-794.

<sup>aa</sup> If daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> was used in induction, the recommended dose for daunorubicin for reinduction prior to count recovery is 45 mg/m<sup>2</sup> for no more than 2 doses. Analogously, if idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> was used for induction, the early reinduction dose should be limited to 10 mg/m<sup>2</sup> for 1 or 2 doses.

<sup>kk</sup> Lancet JE, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692.

<sup>pp</sup> The complete response rate and 2-year overall survival in patients between 60 and 65 years of age treated with daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> are also comparable to the outcome for idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>; the higher dose daunorubicin did not benefit patients >65 years of age (Löwenberg B, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248).

<sup>qq</sup> The RATIFY trial studied patients aged 18–60 y. An extrapolation of the data suggests that older patients who are fit to receive 7+3 should be offered midostaurin since it seems to provide a survival benefit without undue toxicity. Schlenk RF, et al. *Blood* 2019;133:840-851.

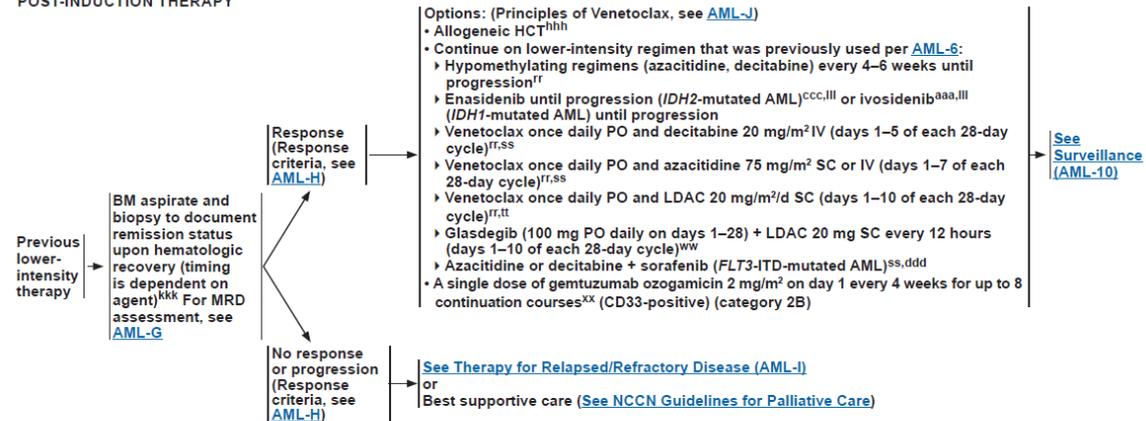
<sup>eee</sup> Allogeneic transplant is a reasonable option in patients who experience failure after re-induction with certain regimens (eg, intermediate- or high-dose cytarabine), and have identified donors available to start conditioning within 4–6 weeks from start of induction therapy. Patients without an identified donor would most likely need some additional therapy as a bridge to transplant. HCT may be appropriate for patients with a low level of residual disease post-induction (eg, patients with prior MDS who reverted back to MDS with <10% blasts). It is preferred that this approach be given in the context of a clinical trial. For patients with residual disease after 1 cycle of induction chemotherapy who would not tolerate another intensive salvage, consider a venetoclax-based regimen.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-7

**AML PHYSIOLOGIC AGE  $\geq 60$  y  
POST-INDUCTION THERAPY**



<sup>tt</sup> This regimen may be continued for patients who demonstrate clinical improvement (CR/CRi), with consideration of subsequent transplant, where appropriate. DiNardo CD, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:216-228; Wei A, et al. *Blood* 2017;130:890; Wei A, et al. *Haematologica* 2017; Abstract S473; DiNardo CD, *Blood* 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al. *N Engl J Med* 2020;383:617-629.

<sup>ss</sup> Patients who have progressed to AML from MDS after significant exposure to HMAs (ie, azacitidine, decitabine) may be less likely to derive benefit from continued treatment with HMAs compared to patients who are HMA-naïve. Alternative treatment strategies should be considered. DiNardo CD, et al. *Blood* 2019;133:7-17.

<sup>ttt</sup> Wei AH, et al. *J Clin Oncol* 2019;37:1277-1284.

<sup>ww</sup> This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are  $\geq 75$  years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status  $\geq 2$ , baseline creatinine  $>1.3$  mg/dL). Cortes JE, et al. *Blood* 2016;128:99-99.

<sup>aaa</sup> Amadori S, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979.

<sup>aaa</sup> DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:725; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639; Roboz GJ, et al. *Blood* 2020;135:463-471.

<sup>ddd</sup> Stein EM, et al. *Blood* 2015;126:323; DiNardo CD, et al. *Blood* 2017;130:639.

<sup>ddd</sup> Ohanian M, et al. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141.

<sup>hhh</sup> Patients who are deemed as candidates for HCT and who have an available donor should be transplanted in first remission.

<sup>kkk</sup> Response to treatment with enasidenib or ivosidenib may take 3–5 months.

<sup>iii</sup> Enasidenib or ivosidenib increases the risk for differentiation syndrome and hyperleukocytosis that may require treatment with hydroxyurea and steroids.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2021, 03/2021 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-9

**Referenzen aus Leitlinien**

31. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110676>.

38. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106:3740-3746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051734>.
45. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006;107:1791-1799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254134>.
107. Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011;29:2758-2765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632498>.
195. Petersdorf S, Kopecky K, Stuart RK, et al. Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106: An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2009;114:790. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/790>.
196. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:4854-4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591789>.
204. LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:471-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637760>.
205. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:300-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639084>.
206. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455952>.
207. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776406>.
208. Lusk MR, Lee JW, Fernandez HF, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. *Blood* 2016;127:1551-1558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755712>.
209. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28:808-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048183>.
210. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, et al. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013;161:192-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398482>.
211. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015;125:3878-3885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833957>.
212. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1136-1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376137>.
213. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-3254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432892>.
214. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3693-3700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172891>.
215. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:986-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008258>.
216. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3360-3368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940227>.
217. Boissel N, Renneville A, Leguay T, et al. Dasatinib in high-risk core binding factor acute myeloid leukemia in first complete remission: a French Acute Myeloid Leukemia Intergroup trial. *Haematologica* 2015;100:780-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715404>.

218. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32:1621-1630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720733>.
219. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010;28:4339-4345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733134>.
220. Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2061-2068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627678>.
221. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644114>.
222. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, United Kingdom National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukemia Study G. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;128:449-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268085>.
223. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:3832-3841. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828126>.
224. Lee JH, Kim H, Joo YD, et al. Prospective Randomized Comparison of Idarubicin and High-Dose Daunorubicin in Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:2754-2763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632487>.
225. Granfeldt Ostgard LS, Medeiros BC, Sengelov H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3641-3649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304885>.
226. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116:354-365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385793>.
227. Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, et al. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015;121:234-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223583>.
228. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* 2014;123:3239-3246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687088>.
229. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-2692. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30024784>.
230. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:219-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297940>.
231. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634416>.
232. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998;28:315-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517503>.
233. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841-2851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874180>.
234. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331:896-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8078551>.
235. Li W, Gong X, Sun M, et al. High-dose cytarabine in acute myeloid leukemia treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e110153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299623>.
236. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* 2006;107:116-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721819>.

237. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58:4173-4179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751631>.
238. Lowenberg B, Pabst T, Maertens J, et al. Therapeutic value of clofarabine in younger and middle-aged (18-65 years) adults with newly diagnosed AML. *Blood* 2017;129:1636-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049642>.
239. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007;21:1945-1951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611571>.
240. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res* 1999;23:787-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475617>.
246. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-1240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714526>.
247. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139722>.
248. Garcia-Manero G, Gore SD, Kambhampati S, et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2016;30:889-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442612>.
249. Laille E, Shi T, Garcia-Manero G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Extended Dosing of CC-486 in Patients with Hematologic Malignancies. *PLoS One* 2015;10:e0135520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296092>.
250. de Lima M, Oran B, Champlin RE, et al. CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:20172024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933073>.
251. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. *Blood* 2019;134:LBA-3-LBA-3. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132405>.
252. Aldoss I, Pullarkat V. Therapy-related acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: still favorable? *Leuk Res* 2012;36:1547-1551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031555>.
253. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23:482-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534356>.
254. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), highdose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute my.... *Blood* 2015;126:6. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/6>.
255. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:1578-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738663>.
256. Lazenby M, Gilkes AF, Marrin C, et al. The prognostic relevance of FLT3 and NPM1 mutations on older patients treated intensively or nonintensively: a study of 1312 patients in the UK NCRI AML16 trial. *Leukemia* 2014;28:1953-1959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573385>.
257. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713434>.
258. Patel SS, Kuo FC, Gibson CJ, et al. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in de novo AML. *Blood* 2018;131:2816-2825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724895>.
259. Straube J, Ling VY, Hill GR, Lane SW. The impact of age, NPM1(mut), and FLT3(ITD) allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018;131:1148-1153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183886>.

260. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106:1090-1098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16435386>.
261. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121:4287-4294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550038>.
262. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res* 2013;37:998-1003. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747082>.
263. Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010;376:2000-2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131036>.
264. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969499>.
265. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol* 2017;3:1675-1682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880971>.
294. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-1124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315155>.
295. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer* 2012;118:4471-4477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282348>.
296. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33:379-389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30555165>.
297. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:972-979. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811524>.
298. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib (AG-120) Induced Durable Remissions and Transfusion Independence in Patients with IDH1 Mutant Untreated AML: Results from a Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study. *Blood* 2018;132:561. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110595>.
299. Stein EM, Shoben A, Borate U, et al. Enasidenib Is Highly Active in Previously Untreated IDH2 Mutant AML: Early Results from the Beat AML Master Trial. *Blood* 2018;132:287. Available at: [http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/287](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/287).
300. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28588020>.
301. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860938>.
302. Birendra KC, DiNardo CD. Evidence for Clinical Differentiation and Differentiation Syndrome in Patients With Acute Myeloid Leukemia and IDH1 Mutations Treated With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor, AG-120. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:460-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245312>.
303. Fathi AT, DiNardo CD, Kline I, et al. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol* 2018;4:1106-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346478>.
304. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123:2777-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627526>.
305. Esteve J, Schots R, Bernal Del Castillo T, et al. Multicenter, OpenLabel, 3-Arm Study of Gilteritinib, Gilteritinib Plus Azacitidine, or Azacitidine Alone in Newly Diagnosed FLT3 Mutated (<em>FLT3</em> Mutated (<em>FLT3</em>mut+</sup>)) Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy: Findings from the Safety Cohort. *Blood* 2018;132:2736. Available at: [http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/2736](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2736).

306. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1061-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645776>.
307. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381:1728-1740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31665578>.
308. Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Am J Hematol* 2018;93:1136-1141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028037>.
309. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2018;103:e404-e407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545346>.
310. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood* 2020;135:791-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31932844>.
311. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, et al. A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m<sup>2</sup> on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res* 2004;10:3965-3971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217926>.
312. Herr AL, Labopin M, Blaise D, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2007;21:129-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128198>.
313. Storb R. Can reduced-intensity allogeneic transplantation cure older adults with AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:85-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336258>.
314. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;109:1395-1400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038533>.
315. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982504>.
316. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667478>.
317. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1796-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699879>.
318. Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol* 2015;33:4167-4175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527780>.
319. Versluis J, Hazenberg CL, Passweg JR, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015;2:e427-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686044>.
320. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood* 2019;133:1457-1464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30630862>.
321. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* 2019;3:4043-4049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31816059>.
322. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33:2795-2804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31628431>.

---

**Sekeres MA et al., 2020 [7].**

*American Society of Hematology (ASH)*

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

**Zielsetzung/Fragestellung**

These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and other health care professionals in their decisions about management of AML in older adults.

**Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu (systematische Suchstrategie dargestellt; Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool soll zur Studienbewertung herangezogen worden sein, Ergebnisse diesbezüglich sind aber nicht ausreichend dargestellt; Evidenzbewertung mit Grade ist dargestellt);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (es hat ein Panel-Meeting stattgefunden, formale Konsensusprozesse werden aber nicht beschrieben; ein externes Begutachtungsverfahren hat stattgefunden)
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Verbindung zu Evidenz nur über Hintergrundtext indirekt zu erkennen);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft teilweise zu ("After publication of these guidelines, ASH will maintain them through surveillance for new evidence, ongoing review by experts, and regular revisions").

Recherche/Suchzeitraum:

- searches were updated on 24 May 2019
- Medline, Embase

LoE/GoR

- The recommendations are labeled as either "strong" or "conditional" according to the GRADE approach. The words "the guideline panel recommends" are used for strong recommendations, and "the guideline panel suggests" for conditional recommendations.

**Recommendations**

Recommendation 1. For older adults with newly diagnosed AML who are candidates for such therapy, the American Society of Hematology (ASH) guideline panel recommends offering antileukemic therapy over best supportive care (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects +++).

- A total of 15 studies were included in the evidence syntheses regarding benefits and harms for identified health outcomes.<sup>62,64,85-97</sup>

- Given the challenges in randomizing patients to intensive or less-intensive treatments, most of the included studies were observational.<sup>62,85,86,93,95,96</sup> Two were randomized clinical trials (RCTs).<sup>94,96</sup> One study was an RCT<sup>64</sup> in which patients were preselected by their physicians as appropriate candidates for either intensive therapy, less-intensive therapy, or best supportive care and then randomized to their preselected conventional-care treatment or to azacitidine.
- Eleven studies, all classified as observational, addressed the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care.<sup>62,64,85-93</sup> Ten studies addressed the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care.<sup>62,64,88-90,92,94-97</sup>

Recommendation 3. For older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT; allo-HSCT), the ASH guideline panel suggests postremission therapy over no additional therapy (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ++).

- Remarks: In some settings, patients may receive 2 cycles of intensive antileukemic therapy even if they achieve remission after the first one. In those settings, the panel considered the second cycle of intensive therapy to be postremission therapy.
- Twelve studies addressing different postremission therapy strategies informed this question.
- In 2 studies, researchers compared no postremission therapy to 1 cycle of consolidation therapy (evidence profile 1). One was a RCT in which researchers reported mortality and time to recurrence in 297 participants,<sup>138</sup> and another was an observational study in which researchers reported time to recurrence in 132 participants.<sup>139</sup>
- In 1 observational study, researchers reported the outcomes for 48 patients who received 1 cycle of consolidation plus 1 cycle of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin or 1 cycle of consolidation therapy plus autologous HSCT (auto-HSCT; evidence profile 2).<sup>140</sup>
- In 4 studies, 3 RCTs with 258 participants<sup>70,141,142</sup> and 1 observational study with 126 patients,<sup>106</sup> researchers compared mortality and time to recurrence between patients who received 2 cycles of consolidation therapy and patients who received 1 cycle (evidence profile 3).
- In 1 RCT, researchers compared the outcomes of 6 cycles of ambulatory postremission therapy vs those of 1 cycle of consolidation therapy in 164 participants (evidence profile 4).<sup>66</sup>
- In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with those of 2 cycles of consolidation plus auto-HSCT in 25 participants (evidence profile 5).<sup>143</sup>
- In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin vs no therapy in 232 participants (evidence profile 6).<sup>144</sup>
- In 2 observational studies, researchers compared auto-HSCT vs no therapy in 503 patients (evidence profile 7).<sup>145,146</sup>

Recommendation 4a. For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and

low-dose-cytarabine monotherapy (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects +++).

- 3 RCTs provided evidence for the comparison between azacytidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy,<sup>64,101,130</sup> and 1 RCT<sup>156</sup> and 1 observational study<sup>155</sup> compared the effects of low-dose cytarabine monotherapy with the effects of decitabine monotherapy. In addition, there was 1 observational study comparing the effects of low-dose cytarabine monotherapy and either 1 of the hypomethylating agents.<sup>96</sup>
- Within the category of hypomethylating agents, 3 observational studies compared the effects of decitabine monotherapy and azacitidine monotherapy.<sup>153,159,162</sup>
- We did not find any randomized data comparing 5-day and 10-day decitabine monotherapy that met inclusion criteria (though 1 study of 71 patients<sup>169</sup> undergoing Bayesian randomization to 5-day or 10-day decitabine monotherapy showed similar overall response rates and OS) and thus were not able to make formal recommendations about these 2 decitabine regimens.
- Similarly, although there were some data suggesting superiority of azacitidine to decitabine, we did not find a compelling difference between the 2 drugs, and the panel does not recommend 1 drug over the other.

Recommendation 4b. For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ++).

- Remarks: For patients treated with combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small randomized trial, and hypomethylating agents or low-dose cytarabine in combination with venetoclax, based on promising data from phase 2 trials. These recommendations may change (favoring combination therapies over monotherapy) with upcoming reporting of results from randomized trials.
- 6 RCTs compared low-dose cytarabine monotherapy with low-dose cytarabine combination,<sup>148-150,152,154,161</sup>
- 3 RCTs compared the effects of azacitidine monotherapy with those of azacitidine combinations<sup>151,157,158</sup> and 1 RCT compared the effects of decitabine monotherapy with a decitabine combination.<sup>160</sup>
- In addition, 1 observational study compared the effects of low-dose cytarabine combination and hypomethylating agents.<sup>122</sup>

Recommendation 5. For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel suggests continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects +).

- We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel used 2 sources of indirect evidence to inform the judgments regarding desirable and undesirable effects. First, 2 RCTs compared the outcomes for patients who received less-intensive antileukemic therapy with those for patients who received conventional care, including best supportive care.<sup>64,101</sup> In both studies, patients received at least 6 cycles of azacitidine for 7 consecutive days (each cycle was 28 days). The researchers do not describe how many patients achieved a response after a specific number of cycles (and thus, we could not determine how many cycles beyond response

patients received) and report only that, overall, 27.8% of patients achieved a hematologic response (CR or CRi) in 1 study<sup>64</sup> and 18% did in the other study.<sup>101</sup>

- Second, we conducted a survey among the panel members to systematically collect their experiences. The survey was based on the panelists' best recollection of experiences because it was not feasible to collect information from clinical records given the timelines for the development of these guidelines.

Recommendation 6. For older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life care or hospice care), the ASH guideline panel suggests having red blood cell (RBC) transfusions be available over not having transfusions be available (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects). There may be rare instances where platelet transfusions may be of benefit in the event of bleeding, but there are even less data to support this practice and it is anticipated that platelet transfusions will have little or no role in end-of-life or hospice care (+).

- We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel decided to use indirect evidence, obtained from 2 published systematic reviews of the literature, neither of which was focused on older adults with AML, to inform this question.<sup>163,164</sup> The first systematic review focused on the effects of RBC transfusions for patients receiving palliative care.<sup>163</sup> The mean age of patients included in the studies ranged from 64 through 70 years, and it was specified (only in some of the studies) that the patients had terminal malignancies or advanced nonmalignant disease.
- The second systematic review focused on the effects of transfusions, both RBC and platelets, in palliative-care patients with cancer.<sup>164</sup> The authors described the outcomes for patients of all ages, with hematological malignancies and solid tumors. The outcomes of interest were measured in different ways across studies and therefore could only be summarized narratively. For most of these outcomes, there are only noncomparative data, given that most of the studies included in both systematic reviews were case series.

#### Referenzen aus Leitlinien

62. Bories P, Bertoli S, B´erard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol.* 2014;89(12):E244-E252.
64. 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.* 2015;126(3):291-299.
70. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(11):1798-1803.
85. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(5-6):341-347.
86. McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in Northern Ireland: a discrete population. *Hematology.* 2001;6(2):103-110.
87. Rodrigues CA, Chauffaille ML, Peloso LA, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):703-708.
88. Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow [in Russian]. *Ter Arkh.* 2015;87(7):26-32.
89. Strasser-Weippl K, Schreder M, Zojer N, et al. Treatment outcome in AML: a single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo.* 2012;5(2): 134-140.
90. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol.* 2013;6:29.
91. Yang H, Niu JH, Zhu CY, et al. Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL) [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;22(4):957-964.

92. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res.* 2014;49(2):95-99.
93. Zheng ZH, Hu JD, Liu TB, et al. Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [I Chinese]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi.* 2012;33(2):79-83.
94. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):972-979.
95. Becker H, Suci S, Ruter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol.* 2015;94(12):2003-2013.
96. Kanakasetty GB, Chethan R, Lakshmaiah KC, et al. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol.* 2019;98(4):881-888.
97. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987-1996.
101. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-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.* 2010;28(4):562-569.
106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol.* 2014;100(2):141-151.
122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer.* 2017;123(16):3050-3060.
130. Seymour JF, Dohner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17(1):852.
138. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.
139. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4747-4753.
140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1399-1406.
141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica.* 2007;92(10):1327-1334.
142. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia.* 2006;20(4):748-750.
143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol.* 2018;107(4):468-477.
144. Lowenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010;115(13):2586-2591.
145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res.* 2017;53:28-34.
146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(10):e427-e436.

147. Wei AH, Dohner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebocontrolled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood*. 2019; 134(suppl 2). Abstract LBA-3.
148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia*. 2011;25(7):1122-1127.
149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.
150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6430-6440.
152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-2932.
153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.
154. Dohner H, Lubbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-1433.
155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol*. 2015;2015:167029.
156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31(7):1659]. *Leukemia*. 2017;31(2):318-324.
158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1242-1248.
159. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4840-4845.
160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Desai P, et al. Randomized trial of 10 days of decitabine 6 bortezomib in untreated older patients with AML: CALGB 11002 (Alliance). *Blood Adv*. 2018;2(24):3608-3617.
161. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(1):119-128.
162. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. [published correction appears in *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):10.
163. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-241.
164. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.
169. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e29-e37.

---

## Alberta Health Services (AHS), 2019 [1].

### Acute Myeloid Leukemia

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

To identify the management options for acute myeloid leukemias in adults including chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and palliation.

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengruppe: Alberta Provincial Hematology Tumour Team (hematologists, medical oncologists, radiation oncologists, nurses, hematopathologists, and pharmacists)
- Systematische Literaturrecherche auf Basis von PICO Fragen (mehrere Datenbanken)
- Formulierung der Empfehlung auf Grundlage der Evidenz
- Bei Einigkeit über Empfehlung informeller Konsensusprozess, ansonsten auch formeller Konsensusprozess möglich (z.B. Delphi)
- Interessenkonflikte: no direct industry involvement in the development or dissemination of guidelines. Some members of the Provincial Tumour Teams are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However, all GWG members are asked to declare and discuss conflicts of interest prior to commencement of guideline development.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The 2015, 2017, 2018 and 2019 updates involved review of the Pubmed and Medline

#### LoE / GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations.
- no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:
  - Description of all known benefits and possible harms
  - Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion
  - Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

#### Recommendation

##### Supportive care:

- Red blood cell transfusions for symptomatic anemia.
- Platelets should be transfused at a threshold of  $10 \times 10^9/L$  if there is no evidence of bleeding or to keep a platelet level of around  $50 \times 10^9/L$  if there is active bleeding.
- Tumor lysis prophylaxis should be initiated in all patients.
- Antifungal prophylaxis should be considered during all phases of chemotherapy.

- Antifungal prophylaxis should be considered during all phases of chemotherapy depending on local incidence of invasive fungal infections<sup>29,98</sup>.
- In a large randomized trial in AML patients receiving induction and post-remission chemotherapy, posaconazole prophylaxis was associated with a lower incidence of invasive Aspergillosis and lower mortality compared with fluconazole or itraconazole<sup>100</sup>.
- Therapy of febrile neutropenia should include empiric broad spectrum antibiotics according to IDSA guideline. <sup>101</sup>
- The use of growth factor support should be individualized and should be considered in those with documented life-threatening infections. Recent use of G-CSF can increase the blast count in a bone marrow specimen obtained to determine remission status, however immunophenotyping may be useful in this situation if the leukemic cells are known to have an abnormal phenotype. Pegylated growth factors have not been studied in this setting.
- Steroid eye drops are recommended during the administration of intermediate to high dose cytarabine. These patients should also be screened for cerebellar toxicities before each dose of cytarabine.

#### Transplant eligible patients

- In transplant eligible patients treatment consists of induction and consolidation chemotherapy along with a FLT3 inhibitor in FLT3 positive cases
  - Induction: Chemotherapy should consist of standard-dose cytarabine with an anthracycline, so called 7&3 chemotherapy (see appendix A for regimens). Studies looking at higher doses of cytarabine in induction have not shown an increased CR rate but have demonstrated an increased treatment related mortality<sup>103-105</sup>. At count recovery or about day 28-35 from the start of chemotherapy a bone marrow aspirate should be done to determine remission status. The likelihood of establishing a CR with one cycle of induction chemotherapy varies amongst prognostic groups but overall is in the order of 60-70%. Consider repeating cytogenetic analysis if initially abnormal as part of the remission documentation<sup>29</sup>. Other regimens such as FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF) or NOVE (mitoxantrone + etoposide) may need to be considered in the case of significant left ventricular dysfunction.
  - Re-induction: If CR is not achieved after one cycle of induction chemotherapy another attempt is appropriate.
  - Consolidation can consist of further cycles of chemotherapy alone or in association with a hematopoietic stem cell transplant depending on risk of relapse.<sup>103,104</sup>
    - i. Good risk – chemotherapy alone.<sup>106-111</sup>
    - ii. Intermediate risk – consider transplantation. <sup>26,107,109,112-116</sup>
    - iii. High risk – transplantation.
- FLT3 Mutation Positive Patients: If not enrolled on a clinical trial with a FLT3 inhibitor, midostaurin should be added for these patients on day 8 of each induction and consolidation treatment cycle<sup>49</sup>
- Relapse:
  - Re-induction: An attempt at achieving a CR should be attempted. If the remission was greater than one year 7&3 chemotherapy can be used again. Otherwise other regimens such as FLAG-Ida, NOVE, NOVE-HiDAC, or HiDAC are appropriate. Participation in a clinical trial is encouraged.

- Hematopoietic stem cell transplantation: If a stem cell transplant was not done in first CR it should be undertaken once a second CR has been achieved. The ideal donor would be an allogeneic matched related or unrelated donor, or if necessary a related haploidentical donor or cord blood unit.
- Palliation
  - If comorbid conditions affect the ability to proceed with optimal aggressive therapy, treatment with either low-dose cytarabine (LDAC) or azacitidine is recommended as these have been shown to increase overall survival compared to supportive care alone<sup>90,91</sup>. Azacitidine is recommended for patients with 20-30% marrow blasts with dysplasia and for patients with adverse risk cytogenetics, based on two Phase III randomized trials<sup>92,93</sup>. For patients with >30% blasts and intermediate risk cytogenetics, LDAC and azacitidine have similar survivals<sup>94</sup>; LDAC has the advantage of lower cost and the potential for at-home administration.
  - The recommended dose of azacitidine is 75 mg/m<sup>2</sup>/day subcutaneously for 7 days, every 28 days, for at least six cycles<sup>95</sup>. This is also an appropriate approach in the setting of primary induction failure not eligible for further intensive therapy, or relapse, particularly after allogeneic stem cell transplantation. The most commonly used dosing for LDAC is 20 mg subcutaneously twice daily for 10 days<sup>90</sup>, repeated every 4-5 weeks; 40 mg once daily may be used for home care administration. At least 4 cycles should be used, unless there is clear evidence of progression earlier. In patients not responding to LDAC, azacitidine may be utilized; however, LDAC does not appear to be effective in azacitidine failures.
  - For patients not able or willing to receive these treatments, or not responding to these, supportive care alone is appropriate, with hydroxyurea to control circulating blast counts.

#### Transplant ineligible patients

- In transplant ineligible patients treatment options consist of palliation, low dose cytarabine, azacitidine or induction chemotherapy, depending on performance status and risk stratification. Strong consideration should be given to enrollment into a clinical trial.
  - Due to the poor outcomes in this group, clinical trials are particularly important. However, if none are available, azacitidine would be appropriate therapy in older patients with high-risk cytogenetics who are not considered candidates for allogeneic HSCT. In other elderly non-fit patients, low-dose cytarabine would also be appropriate.
  - Induction: In patients with an ECOG performance status of 2 or less and no prohibitive comorbid conditions, standard 7&3 induction chemotherapy is appropriate<sup>127</sup>, particularly in patients with core-binding factor leukemias. If consideration is being given to consolidation therapy or re-induction in the case of primary induction failure, a bone marrow aspirate should be performed to document remission. If no further therapy is planned this can be omitted.
  - Consolidation: Consolidation chemotherapy in this group of patients is controversial. There is evidence to suggest that low-dose, prolonged ambulatory treatment should be preferred to intensive chemotherapy<sup>123</sup>; however intermediate dose cytarabine can be considered if the patient maintains a good performance status, normal renal function, and has a good or normal karyotype. Consolidation has not been shown to prolong survival in patients with high risk karyotypes. There is limited retrospective data which suggests azacitidine may be appropriate in this setting, although prior cytotoxic therapy was associated with a decreased marrow response rate, azacitidine

treatment still prolonged overall survival<sup>128</sup>. LDAC may also be considered in patients in CR who are not suitable candidates for further intensive chemotherapy.

- Relapse: In this age group, if acute leukemia recurs palliation with best supportive care or azacitidine is indicated if there are no available clinical trials.

## CHEMOTHERAPY REGIMENS

### 7&3

- Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/d continuous infusion days 1-7(consider 100 mg/m<sup>2</sup>/d if age >60)
- Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/d or daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-3

### NOVE

- Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-5
- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-5

### NOVE-HiDAC

- Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-5
- Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-5
- Cytarabine 1.5 g/m<sup>2</sup>(1.0 g/m<sup>2</sup> if >age 60) every 12 hours on days 6-7

### FLAG-Ida

- Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-5
- Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>/d days 1-5
- Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/d days 1-3
- G-CSF 300 µm s/c od starting day 7

### HiDAC

- Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> every 12 hours on days 1, 3 and 5

### Intermediate Dose Cytarabine

- Cytarabine 1 g/m<sup>2</sup> every 12 hours on days 1, 3 and 5

### Referenzen aus Leitlinie

29. NCCN. Acute Myeloid Leukemia Version. 3.2019&nbsp; 2019; Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).

49. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017 Aug 3;377(5):454-464.

90. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007 Mar 15;109(6):1114-1124 PubMed ID 17315155.

91. Dombret H, Seymour J, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslage., Jang J, et al. Results of a Phase 3, multicentre, randomized, open-label study of azacitidine (aza) vs conventional care regimens (CCR) in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). Haematologica. 2014;99(Suppl. 1):Abstract LB-6212.

92. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, 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. 2010 Feb 1;28(4):562-569 PubMed ID 20026804.

93. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. 2002 May 15;20(10):2441-2452 PubMed ID 12011121.

94. Dohner H, Seymour J, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Overall survival in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with > 30% bone marrow blasts treated with azacitidine by cytogenetic risk status: Results of the AZA-AML-001 study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014;124(Suppl):Abstract 621.

95. Vidaza<sup>®</sup>. Vidaza EPAR-Product Information. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000978/WC500050239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf).
98. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006 Nov;135(4):450-474.
99. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, Keating A, Kerr J, Nieto Y, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 Feb;14(2):137-180.
100. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356(4):348-359.
101. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 15;34(6):730-751.
102. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Dec 20;30(36):4515-4523.
103. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996 Oct 15;88(8):2841-2851.
104. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998 Jan;28(3-4):315-327.
105. Petersdorf SH, Rankin C, Head DR, Terebelo HR, Willman CL, Balcerzak SP, et al. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunomycin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG-9500). *Am J Hematol* 2007 Dec;82(12):1056-1062.
106. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1909-1918.
123. Gupta V, Chun K, Yi QL, Minden M, Schuh A, Wells R, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer* 2005 May 15;103(10):2082-2090.
127. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, Jawde RA, Kalaycio M, Advani A, et al. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007 Oct 15;110(8):1752-1759.
128. Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol* 2014 Jan;93(1):47-55.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews Reviews (Issue 2 of 12, February 2021) am 23.02.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, myeloid, acute"]
2	acute:ti,ab,kw
3	leu*mia*:ti,ab,kw
4	(myeloid* OR myelogen* OR myeloblast* OR myelocyt*):ti,ab,kw
5	AML:ti,ab,kw
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.02.2021

#	Suchfrage
1	Leukemia, myeloid, acute[mh]
2	Acute[tiab]
3	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
4	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]
5	AML[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR

	treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.02.2021

#	Suchfrage
1	Leukemia, myeloid, acute[mh]
2	Acute[tiab]
3	(Leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR Leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
4	(Myeloid*[tiab] OR Myelogen*[tiab] OR Myeloblast*[tiab] OR Myelocyt*[tiab])
5	AML[tiab]
6	(#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5)
7	((#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]))
8	((#7) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

## Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute myeloid leukemia [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 03.03.2021]. (Clinical practice guideline Band LYHE-006, version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL): Anlage VI zum Abschnitt K; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 10.04.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 07.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Mai 2013 - Decitabin [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 03.08.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-42/2013-05-02\\_Geltende-Fassung\\_Decitabin\\_D-042.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-42/2013-05-02_Geltende-Fassung_Decitabin_D-042.pdf).
4. **He PF, Zhou JD, Yao DM, Ma JC, Wen XM, Zhang ZH, et al.** Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(25):41498-41507.
5. **Liu B, Guo Y, Deng L, Qiao Y, Jian J.** The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2020;25(1):414-423.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute myeloid leukemia; version 3.2021 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
7. **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528-3549.
8. **Wen B, You W, Yang S, Du X.** Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:3.