

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Viale-A).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Aufdosierungsschema bei Patienten mit AML.....	31

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	Kurzer Arm von Chromosom 17
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Brustkrebsresistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
BSC	Best Supportive Care
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CR + CRi	Zusammengesetzte komplette Remission (Komplette Remission (Complete Remission) und Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery))
CTCAE	Gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozytenkolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
HMA	Hypomethylierende Substanz/en (Hypomethylating Agent/s)
HR	Hazard-Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INR	International normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrigdosiertes Cytarabin (Low-Dose Cytarabine)
LDH	Laktatdehydrogenase
OATP	Organo-Anion-Transporter
P-gp	P-Glykoprotein
PROMIS Cancer Fatigue SF 7a	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Tumor Protein p53 (Gen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto [®]
ATC-Code:	L01XX52
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41160
Pharmazentralnummer (PZN)	12448757, 12448786, 12448792, 12448800, 12448817
ICD-10-GM-Code	C92.0, C92.01
Alpha-ID	I17638, I31089
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	19. Mai 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute Myeloische Leukämie		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Venclxyto® in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).	09. März 2020
Venclxyto® in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	29. Oktober 2018
<p>Venclxyto® wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder • die keine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. 	05. Dezember 2016
17p: Kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; <i>TP53</i> : Tumor Protein p53 (Gen)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	<u>Azacitidin</u> oder Decitabin oder Cytarabin ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte ZVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt. AML: Akute Myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In den Beratungsgesprächen am 13. Juni 2019 und am 09. September 2020 (Vorgangsnummern 2018-B-076 und 2020-B-192) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das hier vorliegende Anwendungsgebiet fest:

- Cytarabin¹ oder Azacitidin oder Decitabin².

¹ Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von niedrigdosiertem Cytarabin (Low-Dose Cytarabine, LDAC) eingesetzt.

² Im zweiten Beratungsgespräch am 09. September 2020 wurden die ZVT Cytarabin (LDAC), Azacitidin und Decitabin seitens des G-BA bestätigt. Best Supportive Care (BSC) bzw. Hydroxycarbamid kommt als alleinige ZVT nicht infrage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (Hypomethylating Agent, HMA), Azacitidin bzw. Decitabin, eine alleinige BSC-Behandlung nicht infrage kommt.

Der G-BA leitet für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Wirkstoffe keine Präferenz für einen bestimmten Wirkstoff ab und begründet dies mit einer aus Sicht des Ausschusses zur zum damaligen Zeitpunkt eingeschränkten Datengrundlage.

Der Zusatznutzen kann laut G-BA gegenüber einer der genannten Therapieoptionen, in Form einer Single-Komparator-Studie, abgeleitet werden.

AbbVie folgt der Festlegung des G-BA in Hinblick auf die ZVT. Dabei erachtet AbbVie HMA aufgrund des vorteilhaften klinischen Profils, der breiteren Therapieempfehlungen in den relevanten AML-Leitlinien sowie aufgrund des etablierten und bevorzugten Einsatzes der HMA in der Versorgung als vorrangige ZVT in dem vorliegenden Anwendungsgebiet. HMA zeigen gegenüber dem historischen Standard LDAC höhere Ansprechraten und bewirken eine Überlebensverlängerung für nicht intensiv behandelbare Patienten mit AML. Ferner liegt für Decitabin ein Beschluss des G-BA vom 02. Mai 2013 vor, in dem ein geringer Zusatznutzen gegenüber BSC oder LDAC auf Basis einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer festgestellt wurde. Dabei sind die beiden Substanzen (Azacitidin und Decitabin) innerhalb der Gruppe der HMA als gleichwertig anzusehen. LDAC kann nach den aktuellen Empfehlungen relevanter internationaler und nationaler AML-Leitlinien bei Intoleranz und Kontraindikationen als nachrangige Therapiealternative zu HMA in Erwägung gezogen werden; die Bedeutung einer Monotherapie mit LDAC ist aus Sicht der klinischen Experten aktuell in den Hintergrund gerückt. Somit stellt LDAC nur eine untergeordnete, nur für einige seltene Fallkonstellationen infrage kommende Therapieoption für die Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dar (siehe Modul 3 A Abschnitt 3.1).

AbbVie erbringt den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der HMA Azacitidin.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax erfolgt gegenüber der gewählten ZVT Azacitidin auf Basis der doppelblinden, direkt vergleichenden Studie Viale-A (M15-656), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin (2 : 1-Randomisierung) bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, untersucht (siehe Tabelle 1-7).

Die Kriterien für den Einschluss der Patienten in die Studie Viale-A (M15-656) wurden im Hinblick auf die Nichteignung für eine intensive Chemotherapie im Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Anforderungen des G-BA überprüft. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde entsprechend eine Teilpopulation (Dossierpopulation) von Viale-A (M15-656) herangezogen (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese umfasst folgende Patienten:

- Alle Patienten, die ≥ 75 Jahre alt sind (inkl. Vorerkrankungen, die zur Therapieentscheidung gegen eine intensive Chemotherapie beitragen), oder
- Patienten ≥ 18 bis < 75 Jahre mit entweder einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) = 3 oder einem ECOG-PS = 2 und gleichzeitig mindestens einer der weiteren Komorbiditäten, die folgende Bereiche umfassen:
 - Kardiologische Anamnese von Herzinsuffizienz, welche eine Behandlung erfordert; Ejektionsfraktion ≤ 50 %; Angina Pectoris;
 - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 %; Einsekundenkapazität ≤ 65 %;
 - Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 45 ml/min;
 - Moderate Leberfunktionsstörung, angegeben als Gesamtbilirubin zwischen $> 1,5$ bis $\leq 3,0$ x obere Grenze des Normalbereichs.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde der aktuellste und damit der reifste Datenschnitt der Studie Viale-A (M15-656) vom 04. Juli 2020 herangezogen. Der Datenschnitt war Bestandteil der regulatorischen Zulassungsanforderungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen für die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Viale-A)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) Median [95 %-KI] ^b		Effektschätzer ^c : Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Venetoclax + Azacitidin	Azacitidin		
Mortalität				
Gesamtüberleben	138/210 (65,7) 12,6 [9,9; 17,6]	90/103 (87,4) 9,1 [6,6; 11,9]	HR: 0,61 [0,46; 0,80] < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität/Symptomatik				
Transfusionsunabhängigkeit^d				
Transfusions- unabhängigkeitsrate der Thrombozyten	136/210 (64,8)	46/103 (44,7)	RR: 1,45 [1,14; 1,85] 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verlängerte (16 Wochen) Transfusions- unabhängigkeitsrate der Thrombozyten (Sensitivitätsanalyse)	111/210 (52,9)	37/103 (35,9)	RR: 1,47 [1,10; 1,98] 0,010	
Verlängerte (24 Wochen) Transfusions- unabhängigkeitsrate der Thrombozyten (Sensitivitätsanalyse)	94/210 (44,8)	29/103 (28,2)	RR: 1,59 [1,12; 2,26] 0,009	
Transfusions- unabhängigkeitsrate der Erythrozyten	122/210 (58,1)	29/103 (28,2)	RR: 2,07 [1,48; 2,90] < 0,001	
Verlängerte (16 Wochen) Transfusions- unabhängigkeitsrate der Erythrozyten (Sensitivitätsanalyse)	99/210 (47,1)	23/103 (22,3)	RR: 2,11 [1,43; 3,13] < 0,001	
Verlängerte (24 Wochen) Transfusions- unabhängigkeitsrate der Erythrozyten (Sensitivitätsanalyse)	79/210 (37,6)	18/103 (17,5)	RR: 2,15 [1,36; 3,40] 0,001	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	73/210 (34,8)	26/103 (25,2)	HR: 0,97 [0,61; 1,55] 0,905	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^e

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) Median [95 %-KI] ^b		Effektschätzer ^c : Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Venetoclax + Azacitidin	Azacitidin		
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	53/210 (25,2)	21/103 (20,4)	HR: 0,82 [0,48; 1,40] 0,460	
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	72/210 (34,3)	24/103 (23,3)	HR: 1,07 [0,64; 1,77] 0,807	
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	47/210 (22,4)	18/103 (17,5)	HR: 0,75 [0,43; 1,32] 0,318	
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	48/210 (22,9)	21/103 (20,4)	HR: 0,68 [0,40; 1,16] 0,156	
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	59/210 (28,1)	25/103 (24,3)	HR: 0,75 [0,46; 1,21] 0,231	
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	56/210 (26,7)	23/103 (22,3)	HR: 0,69 [0,42; 1,15] 0,158	
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	45/210 (21,4)	19/103 (18,4)	HR: 0,61 [0,35; 1,07] 0,080	
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS				
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	63/210 (30,0)	28/103 (27,2)	HR: 0,63 [0,40; 1,00] 0,048	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^e
Fatigue anhand des PROMIS Cancer Fatigue SF 7a				
Zeit bis zur Verschlechterung um 5 Punkte	63/210 (30,0)	21/103 (20,4)	HR: 1,20 [0,72; 1,99] 0,494	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^e
Remission (ergänzend dargestellt)				
CR-Rate	72/210 (34,3)	16/103 (15,5)	RR: 2,21[1,35; 3,62] 0,002	Entfällt, da der Endpunkt aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt wird
CR + CRi-Rate	138/210 (65,7)	26/103 (25,2)	RR: 2,60 [1,83; 3,70] < 0,001	
Dauer der CR	33/72 (45,8)	12/16 (75,0)	HR: 0,35 [0,17; 0,71] 0,003	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) Median [95 %-KI] ^b		Effektschätzer ^c : Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Venetoclax + Azacitidin	Azacitidin		
Dauer der CR + CRi	69/138 (50,0)	18/26 (69,2)	HR: 0,46 [0,26; 0,79] 0,005	
EFS (ergänzend dargestellt)				
EFS	152/210 (72,4)	96/103 (93,2)	HR: 0,63 [0,49; 0,82] < 0,001	Entfällt, da der Endpunkt aufgrund seiner klinischen Relevanz ergänzend dargestellt wird
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	51/210 (24,3)	17/103 (16,5)	HR: 0,97 [0,55; 1,72] 0,915	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^e
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	60/210 (28,6)	27/103 (26,2)	HR: 0,69 [0,43; 1,12] 0,128	
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	59/210 (28,1)	21/103 (20,4)	HR: 0,90 [0,54; 1,49] 0,667	
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	68/210 (32,4)	24/103 (23,3)	HR: 0,89 [0,55; 1,44] 0,637	
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	42/210 (20,0)	17/103 (16,5)	HR: 0,65 [0,36; 1,18] 0,152	
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	64/210 (30,5)	26/103 (25,2)	HR: 0,76 [0,47; 1,23] 0,273	
Verträglichkeit^f				
UE aller Grade	207/207 (100,0)	102/102 (100,0)	HR: 1,20 [0,94; 1,53] 0,187	Kein zusätzlicher Schaden
Schwerwiegende UE	175/207 (84,5)	77/102 (75,5)	HR: 1,12 [0,85; 1,47] 0,429	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	204/207 (98,6)	97/102 (95,1)	HR: 1,28 [1,00; 1,64] 0,061	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) Median [95 %-KI] ^b		Effektschätzer ^c : Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Venetoclax + Azacitidin	Azacitidin		
UE, die zum Abbruch jeglicher Medikation führten	58/207 (28,0)	23/102 (22,5)	HR: 1,08 [0,66; 1,76] 0,767	
UE, die zum Tod führten	54/207 (26,1)	25/102 (24,5)	HR: 0,89 [0,55; 1,44] 0,628	
Weitere häufigste Endpunkte sowie UESI zur Verträglichkeit^g				
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	4/207 (1,9)	9/102 (8,8)	HR: 0,13 [0,04; 0,45] < 0,001	
<i>Schwerwiegende gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):</i>				
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE)	5/207 (2,4)	6/102 (5,9)	HR: 0,25 [0,07; 0,92] 0,025	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UE), darunter	173/207 (83,6)	68/102 (66,7)	HR: 1,59 [1,19; 2,12] 0,002	
• Febrile Neutropenie (PT)	86/207 (41,5)	18/102 (17,6)	HR: 2,34 [1,40; 3,89] < 0,001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE), darunter	83/207 (40,1)	17/102 (16,7)	HR: 2,39 [1,41; 4,06] < 0,001	
• Febrile Neutropenie (PT)	58/207 (28,0)	10/102 (9,8)	HR: 2,67 [1,36; 5,24] 0,003	
Neutropenie (SUE, UESI)	66/207 (31,9)	12/102 (11,8)	HR: 2,57 [1,39; 4,78] 0,002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), darunter	171/207 (82,6)	66/102 (64,7)	HR: 1,65 [1,23; 2,21] < 0,001	
• Febrile Neutropenie (PT)	86/207 (41,5)	18/102 (17,6)	HR: 2,34 [1,40; 3,89] < 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) Median [95 %-KI] ^b		Effektschätzer ^c : Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Venetoclax + Azacitidin	Azacitidin		
• Neutropenie (PT)	84/207 (40,6)	26/102 (25,5)	HR: 1,66 [1,06; 2,60] 0,025	
Neutropenie (schwere UE, UESI)	141/207 (68,1)	40/102 (39,2)	HR: 2,04 [1,43; 2,91] < 0,001	

a: Ableitung erfolgt auf Basis der für das vorliegende Anwendungsgebiet Teilpopulation der Studie (Dossierpopulation) – siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4 A. Die beobachteten Effekte in der Dossierpopulation sind konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie Viale-A (M15-656) (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2 (Datenschnitt 04. Januar 2020)).

b: Mediane Zeit aus Kaplan-Meier-Schätzer für die Ereigniszeitanalyse des Gesamtüberlebens.

c: Basierend auf dem Datenschnitt vom 04. Juli 2020.

d: Als transfusionsunabhängig wurden Patienten definiert, die mindestens 56 Tage (8 Wochen) bzw. bei der verlängerten Transfusionsunabhängigkeit mindestens 16 Wochen (Sensitivitätsanalyse) oder mindestens 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse) ohne eine Transfusion waren.

e: Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) in beiden Studienarmen und der damit einhergehenden möglichen Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und PROMIS Cancer Fatigue SF 7a fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

f: Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen wird die Verträglichkeit primär mittels Ereigniszeitanalysen untersucht. Die Responderanalysen, die ergänzend durchgeführt wurden, finden sich in Modul 4 A Anhang 4-G.

g: Bei den häufigsten UE nach SOC/PT zeigten sich zusätzlich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Infestationen) (SOC) und Pruritus (PT) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Venetoclax sowie für Kontusion (PT) und Schmerzen in einer Extremität (PT) statistisch signifikante Effekte zugunsten von Venetoclax. Hierbei handelt es sich überwiegend um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die zudem in keinem Fall oder in seltensten Fällen zu einem Abbruch jeglicher Studienmedikation führten (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 Modul 4 A). In Anlehnung an die Methodik des IQWiG auf Basis des KI bei nicht schweren Ereignissen können demnach auch diese Ergebnisse als nicht bewertungsrelevant eingestuft werden. In der Gesamtschau zeigt sich in den Daten auch kein Hinweis auf einen Einfluss auf die Lebensqualität.

CR: Komplette Remission; CR + CRi: Zusammengesetzte komplette Remission (Komplette Remission und Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes); CTCAE: Gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PROMIS Cancer Fatigue SF 7a: Patient-Reported Outcome Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Mortalität

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Venetoclax gegenüber der ZVT. Das Risiko, unter der Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin zu sterben, war für die Patienten in der Studie Viale-A (M15-656) demnach 39 % niedriger als unter der Behandlung mit Azacitidin alleine. Das mediane Gesamtüberleben lag im Venetoclax-Arm bei 12,6 Monaten, im Azacitidin-Arm bei 9,1 Monaten.

Morbidität/Symptomatik

Die Transfusionsunabhängigkeitsraten der Thrombozyten als auch der Erythrozyten waren unter der Venetoclax-Kombinationstherapie statistisch signifikant zugunsten von Venetoclax gegenüber der ZVT. In der Studie Viale-A (M15-656) waren 64,8 % der Patienten im Venetoclax + Azacitidin-Arm mindestens 56 Tage (8 Wochen) ohne Thrombozyten-Transfusion im Vergleich zu 44,7 % im Azacitidin-Arm. Unter der Kombinationstherapie mit Venetoclax waren 58,1 % der Patienten mindestens 56 Tage (8 Wochen) ohne Erythrozyten-Transfusion im Vergleich zu 28,2 % im Azacitidin-Arm. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen, bei denen der transfusionsfreie Zeitraum von mindestens 56 Tagen (8 Wochen) auf mindestens 16 oder 24 Wochen verlängert wurde, bestätigen die Robustheit der Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit und den langfristigen Vorteil von Venetoclax gegenüber der ZVT in der Transfusionsunabhängigkeit.

Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben anhand der patientenberichteten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a (PROMIS Cancer Fatigue SF 7a), sowie zum Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EQ-5D-VAS), zeigten, dass diese auch nach Hinzunahme von Venetoclax zu Azacitidin zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar waren. Hierbei lässt sich keine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Venetoclax ableiten, da die Rücklaufquoten für alle drei Fragebögen < 70 % waren.

Für die ergänzend dargestellten klinisch relevanten Endpunkte Rate der kompletten Remission (Complete Remission, CR) sowie der zusammengesetzten kompletten Remission (Komplette Remission (Complete Remission) und Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery), CR + CRi) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax. Auch für die mediane Dauer der CR und der CR + CRi war ein statistisch signifikanter Vorteil von Venetoclax gegenüber der ZVT zu erkennen. In der Studie Viale-A (M15-656) war das Risiko, nach Erreichen einer CR bzw. CR + CRi rückfällig zu werden, unter der Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin um 65 % bzw. 54 % geringer als mit Azacitidin. Für den weiteren ergänzend dargestellten klinisch relevanten Endpunkt ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax. Das Ereignisrisiko war in der Studie Viale-A (M15-656) unter der Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin somit um 37 % geringer als mit Azacitidin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch lassen sich hier keine Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Venetoclax ableiten, da die Rücklaufquoten < 70 % waren.

Verträglichkeit

Im Hinblick auf die Verträglichkeit trat in keiner der Hauptkategorien inklusive unerwünschter Ereignisse (UE) aller Grade, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE nach den gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-Grad ≥ 3 , UE, die zum Abbruch jeglicher Medikation sowie zum Tod führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

In den weiteren häufigsten Endpunkten zur Verträglichkeit sowie zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Venetoclax gegenüber der ZVT. Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Venetoclax betreffen primär die Kategorie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, welche unter anderem Transfusionsreaktionen, Infusion-assoziierte Reaktionen sowie Hämatome, die im Zusammenhang mit Transfusionen auftreten können, umfasst. Die statistisch signifikanten Effekte zuungunsten des Venetoclax + Azacitidin-Arms beruhen über die Kategorien hinweg in erster Linie auf den Preferred Terms (PT) Neutropenie und febrile Neutropenie. Das vermehrte Auftreten von Neutropenien und febrilen Neutropenien im Venetoclax-Arm war in der vorliegenden Patientenpopulation vorhersagbar und durch Maßnahmen wie Dosismodifikationen und den Einsatz einer antiinfektiven Therapieprophylaxe gut kontrollierbar. Ein substanzieller Anteil (68,4 %) der Patienten wies bereits vor dem Start der Therapie eine Grad 3-4 Neutropenie in der Studie Viale-A (M15-656) 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. Die Neutropenie und die febrilen Neutropenie-Ereignisse führten nur in seltenen Fällen zum Abbruch der Studienmedikation und in keinem Fall zum Tod.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Ja, erheblich (Hinweis)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen unter einer Therapie mit der Venetoclax-Kombinationstherapie ein stark reduziertes Risiko zu versterben. Das Ausmaß dieses Vorteils in der bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der limitierten Therapieoptionen und der nicht kurativ intendierten Behandlungssituation in der vorliegenden Indikation, als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

In der Kategorie Mortalität lässt sich **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Venetoclax ableiten.

Morbidität/Symptomatik

Transfusionsunabhängigkeit

Unter Berücksichtigung der begrenzten Überlebenszeit der AML-Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, bildet die Transfusionsfreiheit in einem Zeitintervall von mindestens 56 Tagen (8 Wochen) bzw. 16 oder 24 Wochen eine langfristige Vermeidung der Transfusionslast ab und stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens durch die Venetoclax-Kombinationstherapie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen wird für Transfusionsunabhängigkeit **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Venetoclax abgeleitet.

Remission und EFS (ergänzend dargestellt)

Für die Endpunkte in den Einzelkategorien Remission sowie EFS, die beide einen starken prognostischen Wert für das Gesamtüberleben aufweisen, liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Venetoclax-Kombinationstherapie vor. Die ergänzend dargestellten Endpunkte unterstreichen die klinisch bedeutsame Verbesserung in der Nutzendimension Morbidität.

Verträglichkeit

Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Venetoclax zeigten sich zu den bereits bekannten keine neuen Sicherheitssignale. Positive Effekte zeigten sich in der Kategorie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die unter anderem Transfusionsreaktionen, Infusions-assoziierte Reaktionen sowie Hämatome, die im Zusammenhang mit Transfusionen auftreten können, umfasst. Die deutliche Verbesserung der Transfusionsunabhängigkeit durch die Venetoclax-Kombinationstherapie reduziert langfristig die Belastung der Patienten durch Transfusions-assoziierte Ereignisse und trägt zur patientenrelevanten Verbesserung der Behandlungssituation bei.

Die beobachteten UE zuungunsten der Venetoclax-Kombinationstherapie, die maßgeblich Neutropenien bzw. febrile Neutropenien betreffen, führten nur in seltenen Fällen zum Abbruch der Studienmedikation und in keinem Fall zum Tod.

In keiner der Hauptkategorien der Verträglichkeit inklusive UE aller Grade, SUE, schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 , UE, die zum Abbruch jeglicher Medikation sowie zum Tod führten, trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil der Venetoclax-Kombinationstherapie durch geeignete Maßnahmen wie Dosismodifikationen und den Einsatz einer antiinfektiven Therapieprophylaxe handhabbar und gut kontrollierbar.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird für Verträglichkeit **kein zusätzlicher Schaden** für Venetoclax abgeleitet.

Abschließende Bewertung

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet direkt vergleichende Daten gegenüber der gewählten ZVT der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) Viale-A (M15-656) vor.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet führt die Venetoclax-Kombinationstherapie im Vergleich zur ZVT zu einer bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund des schnell progredienten Krankheitsverlaufs und der bisherigen kurzen Überlebensdauer der AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, das primäre Therapieziel bei der Behandlung der AML dar. Diese erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei der Therapie dieser ansonsten schwer zu behandelnden Patienten dar.

Von besonderer patientenrelevanter Bedeutung sind auch die statistisch signifikanten Effekte der Venetoclax-Kombinationstherapie in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeitsraten. Diese langfristige Vermeidung von Transfusionen und den damit in Verbindung stehenden Risiken und Komplikationen wirkt sich als direkter Ausdruck der effektiven und langanhaltenden Krankheitskontrolle positiv auf die Morbidität aus und stellt gleichzeitig einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar. Signifikant mehr Patienten unter der Venetoclax-Kombinationstherapie werden von den regelmäßigen belastenden Transfusionen und damit zusammenhängenden Komplikationen in einem Zeitintervall von mindestens 56 Tagen (8 Wochen) bzw. 16 oder 24 Wochen befreit. Die verbesserte langfristige Transfusionsfreiheit unter der Venetoclax-Kombinationstherapie ist somit besonders patientenrelevant.

Über das Gesamtüberleben und die Transfusionsunabhängigkeit hinaus sind weitere Endpunkte von großer klinischer Bedeutung und besitzen einen starken prognostischen Wert für das Gesamtüberleben. Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Venetoclax-Kombinationstherapie bei den ergänzend dargestellten Endpunkten Remission sowie EFS beschreiben die qualitativ hohe Effektivität einer Erkrankungskontrolle. Vor dem Hintergrund der mangelnden tiefen und langanhaltenden Remissionen mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen unterstreichen die signifikante Verbesserung der Rate und Dauer von CR und CR + CRi unter der Venetoclax-Kombinationstherapie die große klinische Bedeutsamkeit dieser Therapie.

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen bisher nur limitierte Therapiemöglichkeiten ohne kurative Intention zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der bekannten schlechten Prognose für die Patienten, stellen diese Vorteile, insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens zusammen mit der langfristigen Verbesserung der Transfusionsunabhängigkeit, eine erhebliche und bis jetzt nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Venetoclax zeigten sich zu den bereits bekannten keine neuen Sicherheitssignale. Das Sicherheitsprofil der Venetoclax-Kombinationstherapie war durch geeignete Maßnahmen handhabbar und gut kontrollierbar. In keiner der Hauptkategorien der Verträglichkeit trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Die Venetoclax-Kombinationstherapie ist bei einer breiten Patientenpopulation in verschiedenen klinischen Subgruppen einsetzbar und erzielt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg: Venetoclax führt zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erheblich höheren langfristigen Transfusionsunabhängigkeitsraten und höheren und länger anhaltenden Remissionen, begleitet von der gut charakterisierten und kontrollierbaren Verträglichkeit.

Aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus der HMA und basierend auf prospektiven und retrospektiven Studienergebnissen sind die beiden HMA-Therapieoptionen, Azacitidin und Decitabin, bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit als klinisch gleichwertig anzusehen. Dementsprechend sind die berichteten Ergebnisse aus der Studie Viale-A (M15-656) auch auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde auch im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt.

Zusammenfassend stellt Venetoclax in Kombination mit HMA einen hocheffektiven Therapieansatz zur Erstlinienbehandlung von AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dar.

Insgesamt wird für Venetoclax in Kombination mit HMA für neu diagnostizierte AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wurden anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie Viale-A (Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin) und des medizinischen Bedarfs in der Indikation AML als Zielpopulation charakterisiert.

Die Beurteilung der Eignung bzw. fehlenden Eignung für eine intensive Chemotherapie ist komplex. Verschiedene patienten- und krankheitsbezogene Faktoren spielen bei der Therapieentscheidung in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle. Aufgrund dessen gibt es in der klinischen Praxis keine einheitliche Definition der Patientenpopulation, die von einer intensiven Chemotherapie profitieren könnte, bzw. die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet ist. Grundsätzlich gilt bei der Therapieentscheidung das Prinzip, dass die zu erwartenden Komplikationen und Toxizität einer intensiven Therapie auf keinen Fall einen möglichen Nutzen übersteigen sollen. Dabei werden die umfassenden klinischen Parameter wie das Alter, die Komorbiditäten bzw. der Performance-Status (ECOG-PS) als auch der Ausprägungsgrad der Symptomatik, sowie auch patientenrelevante Aspekte, wie der Patientenwunsch und das Sozialumfeld des jeweiligen Patienten, berücksichtigt.

Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, stellen die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie stellt das Alter ≥ 75 Jahre einen geeigneten Grenzwert für die Trennung zwischen Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet bzw. nicht geeignet sind, dar. Durch abweichende Erkrankungsbiologie, niedrigere Funktionalitätsreserven sowie eine generell geringere Behandlungstoleranz gegenüber aktiven Therapien unabhängig von der Komorbidität ist diese ältere Patientengruppe mit einer schlechten Prognose assoziiert und in der Regel nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusätzlich zum höheren Alter sind Patienten mit signifikanten Komorbiditäten sowie mit einem reduzierten Performance-Status weitere Patientengruppen, die nicht von einer intensiven Chemotherapie profitieren.

Zusammenfassend sind vor allem Alter, Komorbiditäten und der Performance-Status die maßgeblichen Kriterien bei der Beurteilung der Nichteignung für eine intensive Chemotherapie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aufgrund des schnell progredienten Krankheitsverlaufs und der bisherigen kurzen Überlebensdauer stellt bei der Behandlung der neu diagnostizierten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, die Lebensverlängerung durch eine möglichst langanhaltende Erkrankungskontrolle bei Aufrechterhaltung der Lebensqualität das primäre Therapieziel dar. In den letzten Jahrzehnten wurden für diese AML-Patienten ohne eine intensive Therapiemöglichkeit kaum Fortschritte erzielt, die zu einer merklichen Verlängerung der Lebenszeit ohne Einbußen bei der Morbidität und Lebensqualität geführt haben und eine gut kontrollierbare Verträglichkeit aufwiesen, damit sie insbesondere auch für ältere bzw. komorbide Patienten geeignet sind.

Diese schwer zu behandelnden Patienten blieben u. a. aufgrund ihres hohen Alters, ihrer Komorbiditäten oder ihres Performance-Status weiterhin eine große therapeutische Herausforderung und wiesen somit einen erheblichen ungedeckten therapeutischen Bedarf auf. Bisher standen für diese Patienten aufgrund der potenziellen Komplikationen in der Behandlung nur limitierte antileukämische Therapieoptionen zur Verfügung, wobei primär HMA (Azacitidin bzw. Decitabin) als bevorzugte etablierte Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt wurden. LDAC stellt nur eine nachrangige Therapiealternative dar, da die HMA gegenüber LDAC klinische Überlegenheit mit höheren Ansprechraten und einer Überlebenszeitverlängerung zeigen. Diese derzeit in der klinischen Praxis etablierten Therapieoptionen konnten bislang in Bezug auf den Überlebensvorteil nur geringen klinischen Nutzen erbringen, und so blieb die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet schlecht. Deshalb besteht für diese Patientengruppe nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf an neuen innovativen Therapien.

Venetoclax ist der erste und bisher einzige zugelassene Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom-2-Proteins und stellt die Apoptosefähigkeit in malignen Zellen wieder her. Venetoclax erzielt unabhängig vom Kombinationspartner einen hocheffektiven und bisher nicht erreichten Therapieerfolg zur Erstlinienbehandlung von AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Durch Venetoclax wurden ein bedeutsam längeres Gesamtüberleben sowie höhere und langanhaltendere Remissionsraten erzielt. Durch die verbesserte langfristige Transfusionsunabhängigkeit werden signifikant mehr Patienten unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Venetoclax-Therapie von den regelmäßigen belastenden Transfusionen und den damit zusammenhängenden Komplikationen befreit. Venetoclax ist bei einer breiten Patientenpopulation in verschiedenen klinischen Subgruppen einsetzbar und kann somit die Heterogenität der AML-Erkrankung gut adressieren. Die gut charakterisierte und kontrollierbare Verträglichkeit der Venetoclax-Therapie trägt ebenfalls zum Therapieerfolg bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	556 – 945
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Erheblich (Hinweis)	556 – 945
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Venetoclax + Azacitidin	161.703,68 €
		Venetoclax + Decitabin	164.170,92 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute Myeloische Leukämie			

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Azacitidin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	84.741,20 €
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	Decitabin	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	87.208,44 €
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	LDAC^b	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.	11.032,30 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Cytarabin in Form von LDAC eingesetzt.</p> <p>AML: Akute Myeloische Leukämie; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Venetoclax sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der SmPC)

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Der empfohlene Dosierungsplan für Venetoclax (einschließlich Aufdosierung) ist in Tabelle 1-13 dargestellt.

Tabelle 1-13: Aufdosierungsschema bei Patienten mit AML

Tag	Tagesdosis von Venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 und danach	400 mg

AML: Akute Myeloische Leukämie

Azacitidin wird in einer Dosis von 75 mg/m² an Tag 1–7 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 entweder intravenös oder subkutan gegeben.

Decitabin wird in einer Dosis von 20 mg/m² an Tag 1–5 eines jeden 28-Tage-Zyklus ab Tag 1 Zyklus 1 intravenös gegeben.

Venetoclax wird in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität weiter angewendet.

Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS)

Bei mit Venetoclax behandelten Patienten kann es zu einem TLS kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Prophylaxe sind geeignete Maßnahmen durchzuführen (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der SmPC)).

Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten

Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, bis Zytopenien abgeklungen sind. Dosisanpassungen und Behandlungsunterbrechungen bei Zytopenien richten sich nach dem Remissionsstatus.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition (d. h. C_{\max} und AUC) und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase und für andere Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC) erhöhen.

*Besondere Patientengruppen***Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($CrCl < 80$ ml/min) kann eine intensivere Prophylaxe und Überwachung erforderlich sein. Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ ml/min und < 30 ml/min) zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Venclyxto-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser jeden Tag jeweils ungefähr zur gleichen Zeit zu schlucken. Um das Risiko eines Wirksamkeitsverlusts zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerbrochen oder aufgelöst werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der SmPC)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der SmPC)

Tumorlysesyndrom

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS). Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Falls nötig, sollte die Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Anweisungen zur „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Neutropenie und Infektionen

Bei Patienten mit AML bestehen vor Behandlungsbeginn häufig Neutropenien vom Grad 3 oder 4. Die Neutrophilenzahl kann sich unter Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz verschlechtern. Bei nachfolgenden Therapiezyklen kann erneut eine Neutropenie auftreten.

Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -senkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen, Dosisunterbrechung oder -reduzierung und ggf. Anwendung von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Impfung

Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der SmPC).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Venetoclax eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der SmPC)

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

Substanzen, die zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können

- CYP3A-Inhibitoren
- P-gp- und BCRP-Inhibitoren
- CYP3A-Induktoren
- Azithromycin
- Magensäurereduzierende Substanzen
- Gallensäure-Komplexbildner

Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kann

- Warfarin
- Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der SmPC)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen sollten während der Anwendung von Venclxyto und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden.

Schwangerschaft

Auf Basis von Untersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC) kann Venetoclax bei Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fötus führen.

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Daten über die Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der SmPC)

Venclyxto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Patienten, die Venetoclax anwendeten, wurden Fatigue und Schwindel beobachtet; dies ist zu berücksichtigen, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt werden.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der SmPC)

Ein spezielles Antidot für Venetoclax existiert nicht. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten.