

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Venetoclax	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	Kurzer Arm vom Chromosom 17
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAK	B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (B-Cell Lymphoma 2-Antagonist/Killer)
BAX	B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (B-Cell Lymphoma 2-associated X Protein)
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
BCL-xL	B-Zell-Lymphom-2-Protein extra groß (B-Cell Lymphoma 2 Protein Extra Large)
BH3	B-Zell-Lymphom-2-Homologie-Domäne 3 (B-Cell Lymphoma 2 Homology Domain 3)
BIM	B-Cell Lymphoma 2-Interacting Mediator of Cell Death
CD	Cluster of Differentiation
CD34 ⁺	Cluster of Differentiation 34-Antigen exprimierende Zelle
CD38 ⁺ /CD38 ⁻	Cluster of Differentiation 38-Antigen exprimierende/nicht exprimierende Zelle
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CR + CRi	Zusammengesetzte komplette Remission (Komplette Remission (Complete Remission) und Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery))
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EU	Europäische Union
HMA	Hypomethylierende Substanz/en (Hypomethylating Agent/s)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
LDAC	Niedrigdosiertes Cytarabin (Low-Dose Cytarabine)
MCL-1	Myeloid Cell Leukemia 1 Protein
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
<i>TP53</i>	Tumor Protein p53 (Gen)
TP53	Tumorsuppressorprotein 53

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	L01XX52
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12448757	EU/1/16/1138/002	10 mg	14 Filmtabletten
12448786	EU/1/16/1138/004	50 mg	7 Filmtabletten
12448792	EU/1/16/1138/005	100 mg	7 Filmtabletten
12448800	EU/1/16/1138/006	100 mg	14 Filmtabletten
12448817	EU/1/16/1138/007	100 mg	112 Filmtabletten
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (Hypomethylating Agent, HMA) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Zudem besteht für Venetoclax eine Zulassung als Monotherapie (seit Dezember 2016) und als Kombinationstherapie mit Rituximab (seit Oktober 2018) oder Obinutuzumab (seit März 2020) für verschiedene Gruppen von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die neu zugelassene Kombinationstherapie von Venetoclax mit HMA bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Apoptose-Signalwege

Die AML ist eine hoch aggressive, heterogene, maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch eine pathologische klonale Proliferation von myeloischen Vorläuferzellen charakterisiert ist (2, 3). Die entarteten Zellen befinden sich in einem Differenzierungsarrest. Sie vermehren sich unkontrolliert im unreifen Stadium und sind in ihrer Apoptose blockiert. Dies führt zu einer starken Akkumulation der unausgereiften Zellen, auch Blasten genannt, primär im Knochenmark (4). Durch die unkontrollierte und schnelle Proliferation und die daraus resultierende Akkumulation verdrängen sie die normale Bildung von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Aufgrund der Blutzirkulation verteilen sich Leukämiezellen in der Regel im ganzen Körper und können dadurch Organe und periphere Gewebe infiltrieren und als solide Zellverbände wachsen (5).

Die AML kann durch eine Vielzahl verschiedener genetischer Aberrationen ausgelöst werden, welche auf Ebene der Chromosomen oder spezifischer Gene auftreten können. Veränderungen in der Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA) myeloischer Blasten können

von Chromosomenanomalien (z. B. Translokationen, Inversionen oder numerische Veränderungen) bis hin zu Mutationen spezifischer Gene reichen. Meist betreffen sie den hochproliferativen Progenitorpool (d. h. Cluster of Differentiation (CD) 34/38-Antigen exprimierende Zellen ($34^+/38^+$)), seltener den Stammzellpool (d. h. $CD34^+/CD38^-$). Viele Chromosomen- und genetische Anomalien können die Prognose und Behandlungsstrategien beeinflussen. Die Erkrankung kann dabei innerhalb eines Patienten aus genetisch verschiedenen Subklonen bestehen, deren Anteil sich über den Krankheitsverlauf ändert (6).

Eine anomale Überexpression von B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein, BCL-2) ist sowohl mit der Tumorentstehung als auch einer erhöhten Chemotherapieresistenz bei verschiedenen bösartigen Tumoren, einschließlich der AML, assoziiert. Erste Studien mit BCL-2-Inhibitoren zeigten, dass phänotypisch primitive AML-Zellen *in vitro* eliminiert werden konnten (7). In Folge konnte gezeigt werden, dass BCL-2 in der Leukämie-Stammzellpopulation überexprimiert wird und dass die Hemmung von BCL-2 eine Herunterregulierung der oxidativen Phosphorylierung und anschließend den Tod der leukämischen Stammzellen bewirkt. Normale hämatopoetische Stammzellen waren für eine BCL-2-Hemmung nicht empfänglich (8).

Die Proteine der BCL-2-Familie sind wichtige Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges. Der „programmierte Zelltod“ (Apoptose) besteht aus einem extrinsischen und einem intrinsischen Signalweg. Beim extrinsischen Signalweg löst eine Liganden-Rezeptor-Interaktion die Apoptose aus. Beim intrinsischen Signalweg kommt es z. B. durch Schäden an der DNA oder durch Zellzyklusarrest zur vermehrten Expression des für das Tumorsuppressorprotein 53 (TP53) kodierenden Gens Tumor Protein p53 (*TP53*). Die erhöhte TP53-Expression stellt ein wichtiges Apoptosesignal dar, welches wiederum die Synthese proapoptotischer Proteine der BCL-2-Familie induziert. Verschiebt sich das Gleichgewicht innerhalb der Zelle hin zu proapoptotischen Proteinen, kann die Apoptose eingeleitet werden (9). Wenn in Tumorzellen aufgrund der Überproduktion des antiapoptotischen BCL-2 das Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen gestört ist, kann das Signal zur Apoptose nicht adäquat umgesetzt werden. Die Tumorzellen können also nicht, wie eigentlich vorgesehen, kontrolliert absterben, sondern überleben und verbleiben im Organismus (10). Therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit stellen somit ein wichtiges Therapieprinzip mit zentraler Bedeutung für das Überleben in der AML dar (2, 11-13).

Wirkmechanismus von Venetoclax

Venetoclax ist ein hochspezifischer potenter und oral verfügbarer Inhibitor von BCL-2, der die Apoptosefähigkeit maligner Zellen wiederherstellt (1, 14). Die BCL-2-Familie besteht aus drei verschiedenen Untergruppen (2, 15-17):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- antiapoptotische Proteine wie das namensgebende BCL-2, B-Zell-Lymphom-2-Protein extra groß (B-Cell Lymphoma 2 Protein Extra Large, BCL-xL) und Myeloid Cell Leukemia 1 Protein (MCL-1),
- proapoptotische Effektorproteine wie B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (B-Cell Lymphoma 2-associated X Protein, BAX) und B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (B-Cell Lymphoma 2-Antagonist/Killer, BAK) und
- proapoptotische Regulatorproteine wie die B-Zell-Lymphom-2-Homologie-Domäne 3 (B-Cell Lymphoma 2 Homology Domain 3, BH3) only Proteine.

Bei vielen Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem BCL-2 stark erhöht, sodass die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt ist und therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit erforderlich sind (2, 11).

Um BCL-2 mit hoher Affinität binden und inhibieren zu können, wurde die chemische Struktur von Venetoclax analog zu nativen proapoptotischen Faktoren modelliert. So bindet Venetoclax auf Basis präklinischer *in-vitro*-Studien an das BCL-2 primärer AML-Myeloblasten, die für 48 Stunden Venetoclax exponiert waren, mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC₅₀) von weniger als 10 nmol/l. Auch bei einer Reduzierung der Expositionszeit auf zwei Stunden konnte eine Induktion der Apoptose beobachtet werden (2). Somit konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Venetoclax in BCL-2-abhängigen humanen Tumorzelllinien die Apoptose induziert, was in einer Freisetzung von Cytochrom-C aus den Mitochondrien, Aktivierung der Caspasen und Freisetzung von Phosphatidylserin resultiert. Normale hämatopoetische Stammzellen sprachen auf die BCL-2-Inhibition durch Venetoclax nicht an (18).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass durch die Bindung von Venetoclax an BCL-2 BCL-2-gebundene proapoptotische Regulatorproteine freigesetzt werden, die die Apoptose initiieren, was in einem Absterben der Tumorzelle und damit in einer Antitumoraktivität resultiert (Abbildung 1).

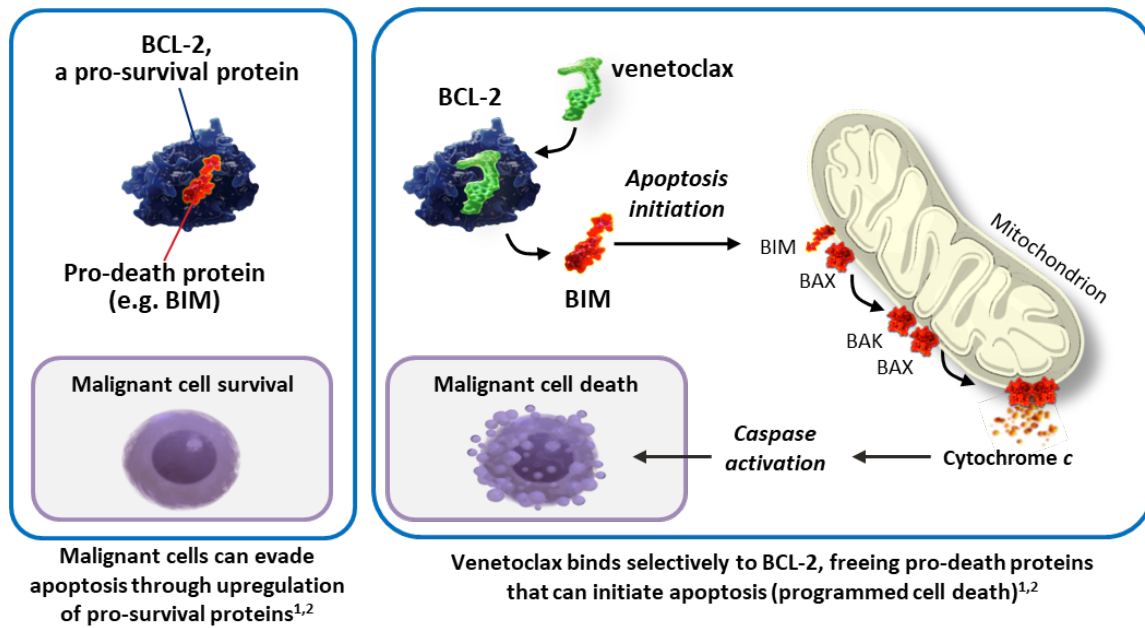


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Venetoclax

BAK: B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer; BAX: B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X; BCL-2: B-Zell-Lymphom-2-Protein; BIM: B-Cell Lymphoma 2-Interacting Mediator of Cell Death

Quelle: modifiziert nach (19)

Basierend auf (10, 16, 17, 20-22)

Venetoclax als Monotherapie in einer Phase-II-Studie mit rezidivierten und refraktären bzw. neu diagnostizierten AML-Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, ergab ein medianes Gesamtüberleben von 4,7 Monaten. Die Rate der zusammengesetzten kompletten Remission (Komplette Remission (Complete Remission) und Komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery), CR + CRi) lag bei 18,8 % (23). In dieser Monotherapiestudie zeigte sich, dass BCL-2-sensitive Patienten länger auf der Venetoclax-Therapie verblieben als BCL-2-resistente Patienten. Von einer BCL-2-Sensitivität wurde ausgegangen, wenn mindestens 35 % der Tumorzellen BCL-2 und weniger als 40 % der Tumorzellen BCL-xL exprimierten (24). Weitere Erkenntnisse dieser Untersuchung waren, dass unter einer Venetoclax-Monotherapie eine Resistenz durch Überexpression anderer antiapoptotischer Mitglieder der BCL-2-Familie, wie BCL-xL oder MCL-1, ausgelöst werden könnte, indem diese die proapoptotischen Regulatorproteine binden und die Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit verhindern (25).

Die Kombination von Wirkstoffen mit verschiedenen, unabhängigen Wirkansätzen stellt ein gängiges Prinzip in der Onkologie dar, um Ansprechraten mittels additiver oder synergistischer Effekte zu steigern (26). Unter anderem konnten HMA und Cytarabin in präklinischen Studien eine Verringerung der MCL-1-Expression zeigen und wirkten synergistisch mit Venetoclax bei der Apoptose von AML-Zellen (25).

Wirkmechanismus von HMA

Im Rahmen der Tumorentstehung kann es zu einer Hypermethylierung von z. B. Tumorsuppressorgenen, Zellzyklus-Regulator-Genen oder Genen von DNA-Reparatur-Enzymen kommen, die dadurch stillgelegt werden (27, 28). Von HMA ist bekannt, dass sie die Methylierung der DNA hemmen können (28). Zwei HMA, Azacitidin und Decitabin, haben Eingang in die klinische Anwendung zur Behandlung von AML gefunden (29, 30). Sie werden als Monotherapie in der Versorgung der nicht intensiv behandelbaren Patientenpopulation eingesetzt und haben sich für diese Patientengruppe in der klinischen Versorgungsrealität etabliert (3, 6, 31, 32). Es handelt sich dabei um Pyrimidin-Analoga aus der Reihe der Antimetabolite, d. h. sie ähneln in ihrer Struktur einem natürlichen Metaboliten und inhibieren dessen Stoffwechselweg. HMA werden in der Zelle phosphoryliert und anstelle von Cytosin in die neu synthetisierte DNA oder auch Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA) eingebaut, was zu einer Inaktivierung von DNA-Methyltransferasen und damit zur Hypomethylierung der DNA führt (28). Die DNA-Hypomethylierung von pathophysiologisch methylierten Genen könnte in Krebszellen zur Reaktivierung der stillgelegten Gene und zur Wiederherstellung krebserdrückender Funktionen führen (33). Die Wirksamkeit sowohl von Azacitidin als auch von Decitabin als antineoplastische Wirkstoffe scheint auf zwei unterschiedlichen Mechanismen zu basieren: In hoher Dosis wirken sie zytotoxisch, in niedriger Dosis führen sie dagegen zur Hypomethylierung, die in der Folge zu zellulären Effekten führt, die sich von der unmittelbaren Zytotoxizität unterscheiden (34). Nicht proliferierende Zellen sind gegenüber Azacitidin relativ unempfindlich (33).

Synergistische Effekte von Venetoclax in Kombination mit HMA

In präklinischen Untersuchungen mit AML-Zelllinien konnte festgestellt werden, dass die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin schneller zu einer Apoptose führte als die getrennte Verabreichung der Wirkstoffe. Auch *in vivo* konnte ein synergistischer Effekt der Wirkstoffe gegenüber den Monotherapien bei der Inhibierung des Tumorwachstums verzeichnet werden (15). Durch den spezifischen Wirkmechanismus von Venetoclax kann in Verbindung mit HMA ein breites Spektrum an Patienten innerhalb der sehr heterogenen AML-Erkrankung abgedeckt werden.

Die Phase-Ib-Studie M14-358 mit nicht vorbehandelten, älteren AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, lieferte vielversprechende Ergebnisse für die Kombination von Venetoclax sowohl mit Azacitidin als auch mit Decitabin. Venetoclax wurde dabei in drei verschiedenen Tagesdosen verabreicht: 400 mg, 800 mg und 1.200 mg. Zum Datenschnitt im Juni 2016 lag die CR + CRi-Rate bei 60 % und das mediane Gesamtüberleben bei 15,2 Monaten (35). Etwa ein Jahr später, im Juli 2017, ergab eine erweiterte Analyse eine CR + CRi-Rate von 67 % und ein medianes Gesamtüberleben von 17,5 Monaten (36). Ein weiterer Datenschnitt im Juli 2019 zeigte bei einer Venetoclax-Dosierung von 400 mg für die Kombination mit Azacitidin eine CR + CRi-Rate von 71 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 16,4 Monaten auf. Hierbei betrug die mediane Dauer von CR + CRi 21,9 Monate (37). Des Weiteren konnte bei 61,9 % der Patienten Transfusionsunabhängigkeit erzielt werden (23). Bei der Kombination aus Venetoclax 400 mg und Decitabin lag die CR + CRi-Rate zu diesem Auswertungszeitpunkt bei 74 % und das mediane Gesamtüberleben

betrug 16,2 Monate. In dieser Gruppe konnte eine mediane Dauer von CR + CRi von 15,0 Monate erreicht werden (37). Bei 61,3 % der mit der Kombination aus Venetoclax und Decitabin behandelten Patienten konnte eine Transfusionsunabhängigkeit erzielt werden (23).

Ein weiterer wichtiger Effekt der Kombination von Venetoclax und HMA liegt in der Wirkung auf leukämische Stammzellen. In einer Untersuchung von 33 Patienten aus der M14-358 Phase-Ib-Studie wurde Venetoclax plus Azacitidin bei Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, auf die Wirkung der Kombination auf leukämische Stammzellen hin untersucht. Dabei zeigte sich, dass leukämische Stammzellen von Patienten, die mit Venetoclax und Azacitidin behandelt worden waren, eine gestörte Energie-Homöostase zeigten. Die Störung wiederum führt zu einer Eradikation der leukämischen Stammzellen (18, 38, 39) und könnte somit in Einzelfällen sogar kuratives Potenzial haben (39).

Zu den am häufigsten aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen in der Studie M14-358 zählten hämatologische Nebenwirkungen, wie Neutropenie, Thrombozytopenie, febrile Neutropenie und Anämien. Pneumonien wurden ebenfalls als häufig aufgetretenes schweres unerwünschtes Ereignis beobachtet und das Tumorlysesyndrom trat bei keinem Patienten auf. Insgesamt waren alle unerwünschten Ereignisse gut kontrollierbar.

Zusammenfassend demonstrierte Venetoclax in Kombination mit HMA ein längeres Gesamtüberleben und eine deutlich tiefere und langanhaltende Remission im Vergleich zu den historischen klinischen Daten der einzelnen Wirkstoffe als Monotherapie (23, 37). Die hohe Transfusionsunabhängigkeitsrate, die durch die Kombinationstherapie erzielt werden konnte, stellt einen klinischen und patientenrelevanten Fortschritt dar. Diese klinischen Daten bestätigen die in den präklinischen Modellen beobachteten synergistischen Effekte von Venetoclax in Kombination mit HMA und sind die valide Datengrundlage für die weiteren klinischen Untersuchungen.

Zusammenfassung

Therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung der Apoptosefähigkeit stellen ein innovatives, wichtiges Therapieprinzip mit zentraler Bedeutung für das Überleben in der AML dar. Venetoclax ist der erste und bisher einzige zugelassene Inhibitor des antiapoptotischen BCL-Proteins und stellt als potenter, oraler BCL-2-Inhibitor durch seinen neuartigen Wirkmechanismus hocheffektiv die Apoptosefähigkeit in malignen Zellen wieder her. Dank dieses Wirkansatzes kann Venetoclax die Heterogenität der AML-Erkrankung gut adressieren.

Für neu diagnostizierte AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, sind zurzeit nur wenige, limitierte Therapieoptionen verfügbar. HMA und niedrigdosiertes Cytarabin (Low-Dose Cytarabine, LDAC) werden in der Versorgung als Monotherapie für diese nicht intensiv behandelbaren Patienten eingesetzt, wobei HMA einen vorrangigen Stellenwert einnehmen und sich für diese Patientenpopulation in der klinischen Versorgungsrealität etabliert haben (3, 6, 31, 32). Venetoclax zeigte als zielgerichteter Wirkstoff aufgrund synergistischer Wirkmechanismen vielversprechende klinische Ergebnisse: Im Vergleich zu den betrachteten Monotherapien mit HMA oder LDAC wurden durch Venetoclax in Kombination mit HMA ein längeres Gesamtüberleben, höhere

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Transfusionsunabhängigkeitsraten und höhere und länger anhaltende Remissionen erzielt. Somit stellt die Kombinationstherapie aus Venetoclax mit HMA einen hocheffektiven Therapieansatz zur Erstlinienbehandlung von AML-Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	19. Mai 2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute Myeloische Leukämie			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden dem Durchführungsbeschluss von Venetoclax entnommen (40).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Venclyxto® in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).	09. März 2020
Venclyxto® in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	29. Oktober 2018
Venclyxto® wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder TP53-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 TP53-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; TP53: Tumor Protein p53 (Gen)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Venetoclax sowie den jeweiligen Durchführungsbeschlüssen der Europäischen Kommission entnommen (1, 41-43).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die administrativen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden den der EU-Zulassung (EU/1/16/1138/001-007) zugrunde liegenden Dokumenten von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG entnommen. Die Informationen zu den Wirkmechanismen der Arzneimittel stammen aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) und den deutschen Fachinformationen.

Die Pharmazentralnummern wurden AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zugeteilt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Venetoclax wurden der Fachinformation von Venetoclax entnommen (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 05/2021) – Venetoclax. 2021.
2. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2014;4(3):362-75.
3. 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.
4. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer.* 2011;2(2):95-107.
5. 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.
6. 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). 2021.
7. Konopleva M, Contractor R, Tsao T, Samudio I, Ruvolo PP, Kitada S, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell.* 2006;10(5):375-88.

8. Pollyea DA, Jordan CT. Why are hypomethylating agents or low-dose cytarabine and venetoclax so effective? *Curr Opin Hematol.* 2019;26(2):71-6.
9. Cassier PA, Castets M, Belhabri A, Vey N. Targeting apoptosis in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* 2017;117(8):1089-98.
10. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
11. Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, Rosenberg SH, Fairbrother WJ, Amiot M, et al. Found in Translation: How Preclinical Research Is Guiding the Clinical Development of the BCL2-Selective Inhibitor Venetoclax. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1376-93.
12. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
13. Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood.* 2018;132(12):1248-64.
14. Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(2):145-53.
15. Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, Popovic R, Talaty NN, Xiao Y, et al. 5-Azacytidine Induces NOXA to Prime AML Cells for Venetoclax-Mediated Apoptosis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3371-83.
16. Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, Boghaert ER, Diaz D, Tahir SK, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra40.
17. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202-8.
18. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Neering SJ, Minhajuddin M, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell stem cell.* 2013;12(3):329-41.
19. Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner L, et al. Venetoclax monotherapy for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to Ibrutinib or Idelalisib. American Society of Hematology (ASH) 58th Annual Meeting and Exposition. 2016.
20. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(1):112-21.
21. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(1):49-63.
22. Certo M, Del Gaizo Moore V, Nishino M, Wei G, Korsmeyer S, Armstrong SA, et al. Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell.* 2006;9(5):351-65.
23. AbbVie Inc. (AbbVie). Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Venetoclax (ABT-199) 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy R&D/19/0254. 2020.
24. Popovic R, Daver N, Ruvolo V, Chen K, Wang Z, Huang X, et al. Abstract CT069: Correlative biomarkers of clinical activity of the BCL-2 inhibitor, venetoclax (ABT-199/ GDC-0199), in acute myeloid leukemia patients. *Cancer Res.* 2016;76(14 Supplement):CT069-CT.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, 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*. 2019;37(15):1277-84.
26. Pemovska T, Bigenzahn JW, Superti-Furga G. Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;42:102-10.
27. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene*. 2002;21(35):5483-95.
28. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13.
29. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Decitabine, CID=451668. 2021. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Decitabine>. [Zugriff am: 07.04.2021]
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Azacitidine, CID=9444. 2021. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azacitidine>. [Zugriff am: 07.04.2021]
31. Heuser M, Ofra 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. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712.
32. Röllig C. Charakterisierung von Behandlungspfaden von Patienten mit AML außerhalb klinischer Studien, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind. Daten-Analyse aus dem SAL-AML-Register. 2021.
33. Celgene Europe B.V. Fachinformation VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand 02/2021) – Azacitidin. 2021.
34. Leone G, Teofili L, Voso M, Lubbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica*. 2002;87(12):1324-41.
35. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, 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):216-28.
36. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17.
37. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Pullarkat V, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2020.
38. Nakada D. Venetolax with Azacitidine Drains Fuel from AML Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019;24(1):7-8.
39. Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, Winters A, Pei S, Minhajuddin M, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2018;24(12):1859-66.
40. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.05.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2018)7878(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclxyto – Venetoclax“. 2021.
41. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 05.12.2016 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für

- seltene Leiden "Venclyxto – Venetoclax" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2016.
42. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.10.2018 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)8345(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto – Venetoclax“. 2018.
 43. European Commission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.03.2020 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2018)7878(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Venclyxto – Venetoclax“. 2020.