



IQWiG-Berichte – Nr. 1201

**Venetoclax  
(akute myeloische Leukämie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-82  
Version: 1.0  
Stand: 13.09.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.06.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-82

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Christiane Balg
- Charlotte Hecker
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

### **Schlagwörter**

Venetoclax, Leukämie – myeloische – akute, Nutzenbewertung, NCT02993523

### **Keywords**

Venetoclax, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment, NCT02993523

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	9
2.3.2 Studiencharakteristika .....	9
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>23</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	29
2.4.3 Ergebnisse .....	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	34
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>35</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	37
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>40</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>40</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	40
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>43</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	43
3.2.2 Verbrauch .....	43

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile.....	45
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>46</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	46
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	47
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang A Suchstrategien.....</b>		<b>58</b>
<b>Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		<b>59</b>
<b>Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....</b>		<b>70</b>
C.1	Gesamtüberleben.....	70
C.2	Nebenwirkungen.....	70
<b>Anhang D Folgetherapien.....</b>		<b>74</b>
<b>Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer HMA.....	3
Tabelle 3: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer HMA.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin .....	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin .....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin .....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin .....	21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	25
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	31
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin.....	36
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	38
Tabelle 17: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	40
Tabelle 19: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	47

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	48
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) .....	60
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	64
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	65
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax +Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	67
Tabelle 26: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation).....	74

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE $\geq 3$ ); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	71
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kontusion (PT, UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	72
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020) .....	72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PTs [Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Agranuloszytose, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis] schwere UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020).....	73

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
AMLSG-BiO	Acute Myeloid Leukemia Study Group Biology and Outcome
CR	komplette Remission
CRi	komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
EORTC QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	United States Food and Drug Administration
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMA	hypomethylierende Substanz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LDAC	niedrigdosiertes Cytarabin
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PROMIS Cancer Fatigue SF 7a	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SAL	Studienallianz Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereichs)
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer HMA

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin
a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best supportive Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.	
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

#### Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer HMA wird die Studie Viale-A eingeschlossen, in der die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin (im

Folgenden als Venetoclax + Azacitidin bezeichnet) mit der Kombination aus Placebo und Azacitidin (im Folgenden als Placebo + Azacitidin bezeichnet) verglichen wird. Zum Vergleich der Kombination von Venetoclax mit einer anderen HMA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor.

Die Studie Viale-A ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Venetoclax + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin.

In der Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML (gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation [WHO]) eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyclin nicht geeignet war. Die Nichteignung für eine Standardinduktionstherapie wurde in der Studie über Kriterien zum Alter und / oder zu vorliegenden Komorbiditäten definiert.

Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahre konnten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von 0–2, Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 aufweisen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Risiko (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Klassifikation) eingeschlossen.

Insgesamt wurden in der Studie Viale-A 433 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin (N = 287) oder Placebo + Azacitidin (N = 146) randomisiert zugeteilt wurden.

Die Behandlung mit Venetoclax und Azacitidin erfolgte in der Studie Viale-A in Zyklen von 28 Tagen und entsprach weitgehend den Angaben der Fachinformationen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie Viale-A waren das Gesamtüberleben und die zusammengesetzte komplette Remission (komplette Remission [CR] + komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes [CRi]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### ***Relevante Teilpopulation der Studie Viale-A***

In der Studie Viale-A wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine intensive Standardinduktionstherapie nicht geeignet war. In Modul 4 A verweist der pU auf 2 Beratungsgespräche mit dem G-BA, wonach die in der Studie Viale-A angelegten Einschlusskriterien nicht vollumfänglich geeignet seien Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist. Aufgrund dessen legt der pU in Modul 4 A Auswertungen einer Teilpopulation aus der Studie Viale-A vor. Zur Bildung der Teilpopulation legt der pU im Vergleich zu den Einschlusskriterien der Studie engere Kriterien zur Definition der fehlenden Eignung für eine Behandlung mit einer intensiven

Chemotherapie an. Die Teilpopulation umfasst 313 (72,3 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten (Interventionsarm N = 210; Komparatorarm N = 103).

Das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation wird als sachgerecht angesehen. Die vom pU gebildete Teilpopulation wird demnach für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Viale-A als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens und Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für den Endpunkt schwere UEs ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

#### ***Morbidität***

##### *Symptomatik (erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])*

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Gesundheitszustand (erhoben mit der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *EORTC QLQ-C30*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende UEs [SUEs], schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

*Kontusion (UE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)*

Für die spezifischen UEs Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

### *Neutropenie (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Neutropenie (zusammengesetzt aus Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Agranuloszytose, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis; [schwere UEs]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Venetoclax in Kombination mit einer HMA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Venetoclax + Azacitidin gegenüber Azacitidin.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für spezifische UEs unterschiedlicher Schweregrade ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt schwere Neutropenie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß, der insbesondere den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht vollständig infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit einer HMA gegenüber Azacitidin.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax.

Tabelle 3: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best supportive Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>c. In der Studie Viale-A wurde ausschließlich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin untersucht, für die Kombination mit Decitabin liegen keine Daten in Modul 4 A vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte aus der Studie Viale-A auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Änderung umfasst Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin als zusätzliche Option während Cytarabin allein keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr darstellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Die Anwendung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte keine Auswirkungen auf das Ergebnis dieser Nutzenbewertung.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer HMA

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin
a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best supportive Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.	
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax (Stand zum 06.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax (letzte Suche am 06.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Venetoclax (letzte Suche am 06.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Venetoclax (letzte Suche am 06.04.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 25.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
Studie M15-656 (Viale-A <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer HMA wird die Studie Viale-A eingeschlossen, in der die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin (im Folgenden als Venetoclax + Azacitidin bezeichnet) mit der Kombination aus Placebo und Azacitidin (im Folgenden als Placebo + Azacitidin bezeichnet) direkt verglichen wird. Zum Vergleich der Kombination von Venetoclax mit einer anderen HMA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor. Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Viale-A	RCT, doppelblind <sup>b</sup> , parallel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter AML<sup>c</sup>, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und Anthrazyklin nicht geeignet ist:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq 75</math> Jahre oder</li> <li>▫ Alter 18–74 Jahre und mindestens eine Komorbidität<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2</math> bei Alter <math>\geq 75</math> Jahre</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 3</math> bei Alter 18–74 Jahre</li> </ul>	Venetoclax + Azacitidin (N = 287 <sup>e</sup> ) Placebo + Azacitidin (N = 146 <sup>e</sup> )  vom pU ausgewertete Teilpopulation: Venetoclax + Azacitidin (n = 210) Placebo + Azacitidin (n = 103)	Screening: bis zu 21 Tage  Behandlung: $\geq 6$ Zyklen <sup>f</sup> oder bis Krankheitsprogression <sup>g</sup> , nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten  Beobachtung <sup>h</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis 2 Jahre nach Studieneinschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten	134 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA  02/2017–laufend  1. Datenschnitt <sup>i</sup> : 01.10.2018 2. Datenschnitt <sup>j</sup> : 04.01.2020 3. Datenschnitt <sup>k</sup> : 04.07.2020	primär <sup>l</sup> : Gesamtüberleben, CR + CRi sekundär: Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es wurden bis zu 12 chinesische Patientinnen und Patienten unverblindet in die Studie eingeschlossen, um die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin in der chinesischen Population zu bewerten. Dieser Teil der chinesischen Population ging nicht in die Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit der verblindeten Studienphase ein und wird deshalb in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c. Diagnose bestätigt nach den WHO-Kriterien [8]</p> <p>d. Gemäß Einschlusskriterien musste <math>\geq 1</math> der folgenden Kriterien erfüllt sein: ECOG-PS von 2–3, behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion <math>\leq 50</math> %, chronische stabile Angina Pectoris, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid <math>\leq 65</math> %, Einsekundenkapazität <math>\leq 65</math> %, Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> bis <math>&lt; 45</math> ml/min, moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5</math> bis <math>\leq 3,0</math> x ULN) oder andere Komorbidität, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes eine intensive Chemotherapie ausschließt und vom klinischen Monitor vor der Rekrutierung bestätigt wurde.</p> <p>e. In beiden Studienarmen ist jeweils 1 Patientin bzw. Patient enthalten, die nach dem Originalprotokoll eingeschlossen wurden. Die übrige Studienpopulation (N = 286 im Interventionsarm; N = 145 im Vergleichsarm) wurde nach Einführung des 1. Amendments (zum 21.12.2016) eingeschlossen. Dieses umfasste u. a. die Aufnahme des zytogenetischen Risikos (intermediär; ungünstig) als Stratifizierungsfaktor. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die nach dem 1. Amendment eingeschlossen wurden. Die Analysepopulation für die Verträglichkeitsendpunkte umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 6 Behandlungszyklen Azacitidin.</p> <p>g. gemäß den ELN Kriterien [9]</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. 6 Monate nach Randomisierung von 225 Patientinnen und Patienten</p> <p>j. nach ca. 270 Todesfällen</p> <p>k. Gemäß Angaben des pU im Modul 4 A wurde der 3. Datenschnitt von der FDA angefordert.</p> <p>l. Dargestellt ist der koprimäre Endpunkt für die EU, Länder im EU-Referenzrahmen sowie Japan. Für die USA und Länder im USA-Referenzrahmen ist das Gesamtüberleben der einzige primäre Endpunkt.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CR + CRi: zusammengesetzte komplette Remission (komplette Remission und komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ELN: European LeukemiaNET; EU: Europäische Union; FDA: Food and Drug Administration; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Intervention	Vergleich
Viale-A	<p>Aufdosierungsschema Venetoclax<sup>a</sup> in Zyklus 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1: 100 mg</li> <li>▪ Tag 2: 200 mg</li> <li>▪ ab Tag 3: 400 mg</li> </ul>	
	<p>Venetoclax<sup>b</sup>: 400 mg, oral, 1-mal/Tag + Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v. oder s. c., an Tag 1–7 jedes Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p>	<p>Placebo<sup>a, b</sup>: oral, 1-mal/Tag + Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v. oder s. c., an Tag 1–7 jedes Zyklus</p> <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p>
<p><b>Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen Venetoclax / Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen<sup>c</sup> aufgrund von Toxizitäten und in Abhängigkeit vom Ansprechen weitgehend gemäß Fachinformation</li> </ul> <p><b>Dosisanpassungen Azacitidin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion<sup>d, e</sup> aufgrund ausbleibender Erholung der ANC oder Thrombozytenzahl <math>\geq 25\%</math> über dem Nadir (innerhalb von 14 Tagen) nach Zyklus 4 erlaubt</li> </ul>		
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydroxyurea<sup>f</sup> oder Leukozytenapherese für Patientinnen und Patienten mit weißen Blutkörperchen <math>&gt; 25 \times 10^9/L</math></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypomethylierende Substanzen, Venetoclax und / oder Chemotherapeutika für MDS</li> <li>▪ Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen-Therapie</li> <li>▪ Prüfpräparate zur Therapie der MDS oder AML</li> <li>▪ starke und / oder moderate CYP3A-Induktoren <math>\leq 7</math> Tage vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektionsprophylaxe (für virale, bakterielle und fungale Infektionen) für Patientinnen und Patienten mit einer ANC <math>&lt; 500/\mu l</math></li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke und moderate CYP3A-Inhibitoren<sup>g</sup>, moderate CYP3A-Induktoren<sup>h</sup>, P-gp Inhibitoren<sup>g</sup></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ starke CYP3A-Induktoren</li> <li>▪ intrathekale Chemo- oder Strahlentherapie zur ZNS-Prophylaxe</li> </ul>		
<p>a. Die Patientinnen und Patienten wurden während der Aufdosierungsphase von Tag 1 bis Tag 4 hospitalisiert.  b. An den Tagen der Applikation von Azacitidin sollten Venetoclax oder Placebo vorher verabreicht werden.  c. Die Behandlung mit Azacitidin wurde ebenfalls unterbrochen.  d. sofern die Dauer der Venetoclax- / Placebo-Medikation reduziert wurde  e. 50 % der Azacitidin Dosis bei einer Zelldichte von 15–50 % im Knochenmark und 33 % der Azacitidin Dosis bei einer Zelldichte von <math>&lt; 15\%</math> im Knochenmark, sofern innerhalb von 21 Tagen keine Erholung eintritt.  f. auch während der Studienbehandlung zu Zyklus 1 erlaubt  g. Reduktion der Venetoclax-Dosis um mindestens das 2-fache bei moderaten CYP3A- oder P-gp-Inhibitoren und um mindestens das 8-fache bei gleichzeitiger Medikation mit starken CYP3A-Inhibitoren  h. während der Ausdosierungsphase nicht erlaubt</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Intervention	Vergleich
AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CYP3A: Cytochrom P450; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MDS: myelodysplastisches Syndrom; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die Studie Viale-A ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Venetoclax + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin.

In der Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML (gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation [WHO] [8]) eingeschlossen, für die eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war. Die Nichteignung für eine Standardinduktionstherapie wurde in der Studie wie folgt definiert:

- Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahre oder
- Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis 74 Jahre, die  $\geq 1$  der folgenden Kriterien erfüllten:
  - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von 2–3,
  - kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder Ejektionsfraktion  $\leq 50$  % oder chronische stabile Angina Pectoris,
  - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid  $\leq 65$  % oder Einsekundenkapazität  $\leq 65$  %,
  - Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min,
  - moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 3$  x obere Grenze des Normalbereichs [ULN]) oder
  - andere Komorbiditäten, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eine intensive Chemotherapie ausschlossen.

Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahre durften einen ECOG-PS von 0–2, Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0–3 aufweisen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Risiko (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Klassifikation) eingeschlossen.

Insgesamt wurden in der Studie Viale-A 433 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin (N = 287) oder Placebo + Azacitidin (N = 146) randomisiert zugeteilt wurden. Die Stratifizierung erfolgte gemäß Originalprotokoll nach den Merkmalen Alter ( $\geq 18$  bis  $< 75$  Jahre;  $\geq 75$  Jahre) und Region (Europäische Union [EU]; Japan, USA; Rest der Welt). Nach Amendment 1 des Studienprotokolls (21.12.2016) erfolgte die Randomisierung zusätzlich stratifiziert nach dem

Merkmal zyto-genetisches Risiko (intermediär; ungünstig) und China wurde als neue Kategorie in das Merkmal Region eingefügt. Vor Amendment 1 wurde in jedem Behandlungsarm nur 1 Patientin bzw. 1 Patient randomisiert.

Gemäß Fachinformation ist Azacitidin zur Behandlung der AML in Monotherapie zugelassen [10]. Die Kombinationstherapie von Venetoclax + Azacitidin ist in der Fachinformation zu Venetoclax beschrieben [11]. Die Behandlung mit Venetoclax und Azacitidin erfolgte in der Studie Viale-A nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema in Zyklen von 28 Tagen und entsprach den Angaben der Fachinformationen [10,11]. Unterbrechungen der Venetoclax-Therapie erfolgten in der Studie Viale-A ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [11]. Azacitidin-Dosisreduktionen aufgrund hämatologischer Nebenwirkungen waren in Abhängigkeit von der Zelldichte im Knochenmark und der Dauer der Erholung erlaubt, jedoch weicht die Definition der hämatologischen Erholung von der Fachinformation zu Azacitidin ab [10]. Insgesamt waren in der Studie Viale-A nur wenige Patientinnen und Patienten (8,4 % der Gesamtpopulation, Angabe zum 2. Datenschnitt) von Azacitidin-Dosisreduktionen betroffen.

Die Studienbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß der European LeukemiaNET (ELN) Kriterien [9], bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers bzw. der Patientin oder des Patienten. Zusätzlich konnte die Behandlung mit der Studienmedikation nach einer Krankheitsprogression oder einem Rezidiv fortgesetzt werden, sofern dies im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers im besten Interesse der Patientin oder des Patienten war. Gemäß Fachinformation ist die Fortsetzung der Behandlung mit Venetoclax nach einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen waren, liegen nicht vor.

Ko-primäre Endpunkte der Studie Viale-A waren das Gesamtüberleben und die zusammengesetzte komplette Remission (komplette Remission [CR] + komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes [CRi]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### **Relevante Teilpopulation der Studie Viale-A**

In der Studie Viale-A wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine intensive Standardinduktionstherapie nicht geeignet war (siehe Abschnitt zur Studie Viale-A). In Modul 4 A verweist der pU auf 2 Beratungsgespräche mit dem G-BA, wonach die in der Studie Viale-A angelegten Einschlusskriterien nicht vollumfänglich geeignet seien Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist. Aufgrund dessen legt der pU in Modul 4 A Auswertungen einer Teilpopulation aus der Studie Viale-A vor, die er zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer HMA heranzieht.

### ***Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation***

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie Viale-A legt der pU im Vergleich zu den Einschlusskriterien der Studie die unten genannten, engeren Kriterien zur Definition der fehlenden Eignung für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie an.

Die Teilpopulation umfasst 313 (72,3 % der Gesamtpopulation) Patientinnen und Patienten (Interventionsarm N = 210; Komparatorarm N = 103) und setzt sich wie folgt zusammen:

- 261 (83,4 % der Teilpopulation) Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahre und mit mindestens einer weiteren Vorerkrankung (z. B. Gefäß- [77 %], Herz- [49 %], Nieren- [32 %] oder Leber / Gallenerkrankungen [15 %])
- 19 (6,1 % der Teilpopulation) Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis  $< 75$  Jahre und mit einem ECOG-PS = 3
- 33 (10,5 % der Teilpopulation) Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis  $< 75$  Jahre, mit einem ECOG-PS = 2 und  $\geq 1$  der folgenden Komorbiditäten:
  - kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion  $\leq 50$  % oder Angina Pectoris
  - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid  $\leq 65$  % oder Einsekundenkapazität  $\leq 65$  %
  - Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min
  - moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 3$  x ULN)

### ***Bewertung des Vorgehens des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation***

Die vom pU angelegten Kriterien zur Selektion von Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [12] sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [13]. Beide Leitlinien definieren ein Alter  $\geq 75$  Jahre, einen ECOG-PS  $\geq 3$  sowie weitere Komorbiditäten, wie z. B. Leber-, Nieren- oder Herzerkrankungen als Kriterien für eine fehlende Eignung für eine intensive Chemotherapie [12,13]. Die weiteren Komorbiditäten werden dabei überwiegend nicht genauer anhand klinischer Parameter definiert. Durch die engeren Einschlusskriterien, die der pU zur Selektion der Teilpopulation angelegt hat, werden im Vergleich zur Gesamtpopulation hauptsächlich Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  bis  $< 75$  Jahre mit einem ECOG-PS = 2 und ohne jegliche Komorbiditäten ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da diese Patientinnen und Patienten gemäß Empfehlungen der DGHO und ESMO für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie infrage kommen [12,13].

Im Unterschied zu DGHO und ESMO empfiehlt die ELN das Alter nicht als einziges Entscheidungskriterium bei der Wahl des Therapiekonzepts zur Behandlung der AML

heranzuziehen [9]. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass es in der klinischen Praxis keine einheitliche Definition der Patientenpopulation gibt, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist und diskutiert die Kriterien zum Alter, Komorbiditäten und ECOG-PS. Bezüglich des Alters beschreibt der pU, dass in der Studie Viale-A alle Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahre zusätzliche Vorerkrankungen aufweisen, sodass für diese Patientinnen und Patienten neben dem Alterskriterium auch das Vorliegen einer Komorbidität zutrifft.

Insgesamt wird das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation als sachgerecht angesehen. Die vom pU gebildete Teilpopulation wird demnach für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### **Datenschnitte**

Die Studie Viale-A ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (01.10.2018): a priori geplante Interimsanalyse 6 Monate nach der Randomisierung von 225 Patientinnen und Patienten
- 2. Datenschnitt (04.01.2020): a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 270 Todesfällen
- 3. Datenschnitt (04.07.2020): 6 Monate Follow-up, gemäß Angabe des pU in Modul 4 A von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert

Der pU zieht im Dossier den 3. Datenschnitt vom 04.07.2020 zur Ableitung des Zusatznutzens heran und legt für alle patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse für diesen Datenschnitt vor. Zusätzlich stellt er die Studienergebnisse zum 2. Datenschnitt ergänzend in Modul 4 A, Anhang 4-G2 dar. Gemäß pU liefere der 3. Datenschnitt im Vergleich zu vorherigen, a priori geplanten Datenschnitten aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die reifsten und belastbarsten Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte. Zwar legt der pU keine Quelle vor, aus der sich die Anforderung der FDA ableiten lässt, allerdings ist die Begründung des pU, den 3. Datenschnitt heranzuziehen, nachvollziehbar und wird für die Nutzenbewertung akzeptiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vorgelegten Daten zum 3. Datenschnitt herangezogen.

Der finale Datenschnitt der Studie Viale-A steht noch aus und ist nach 360 Todesfällen geplant.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>Viale-A</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	maximal 2 Jahre nach Studieneinschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis Therapieabbruch <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis Therapieabbruch <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis Therapieabbruch <sup>a</sup>
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Therapieabbruch <sup>b</sup>
<p>a. Diskrepante Angaben im Studienprotokoll und Modul 4 A. Gemäß Studienprotokoll wurde der Endpunkt bis zum Therapieabbruch (finale Visite) erhoben. Gemäß Angaben in Modul 4 A erfolgte die Erhebung so lange wie die Patientin bzw. der Patient unter Beobachtung in der Studie war.</p> <p>b. Sofern bei Studienabbruch die finale Visite &gt; 30 Tage nach Therapieabbruch durchgeführt wurde, entfiel die Nachbeobachtung nach 30 Tagen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Auch die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind möglicherweise systematisch verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Venetoclax + Azacitidin N<sup>a</sup> = 210</b>	<b>Placebo + Azacitidin N<sup>a</sup> = 103</b>
<b>Viale-A</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	78 (5)	78 (4)
Geschlecht [w / m], %	41 / 60	38 / 62
Abstammung, n (%)		
Indoamerikanisch oder Alaska nativ	0 (0)	1 (1)
Asiatisch	47 (22)	22 (21)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (1)	1 (1)
Weiß	160 (76)	79 (77)
Region, n (%)		
China	14 (7)	5 (5)
EU	84 (40)	43 (42)
Japan	20 (10)	12 (12)
USA	32 (15)	16 (16)
Rest der Welt	60 (29)	27 (26)
ECOG-PS; n (%)		
0	33 (16)	19 (18)
1	96 (46)	46 (45)
2	65 (31)	33 (32)
3	16 (8)	5 (5)
zytogenetisches Risiko nach EDC; n (%)		
intermediär	138 (66)	66 (64)
ungünstig	72 (34)	37 (36)
CTC-Grad Neutropenie; n (%)		
0	42 (20)	18 (18)
1	4 (2)	9 (9)
2	14 (7)	12 (12)
3	33 (16)	21 (20)
4	117 (56)	43 (42)
CTC-Grad Anämie; n (%)		
0	1 (1)	0 (0)
1	29 (14)	13 (13)
2	122 (58)	55 (53)
3	58 (28)	35 (34)
CTC-Grad Thrombozytopenie; n (%)		
0	24 (11)	15 (15)
1	49 (23)	20 (19)
2	33 (16)	19 (18)
3	59 (28)	24 (23)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Azacitidin N <sup>a</sup> = 210	Placebo + Azacitidin N <sup>a</sup> = 103
4	45 (21)	25 (24)
AML-Typ; n (%)		
<i>de novo</i>	156 (74)	77 (75)
sekundär	54 (26)	26 (25)
Transfusion von Thrombozyten oder Erythrozyten <sup>b</sup> ; n (%)		
ja	114 (54)	58 (56)
nein	96 (46)	45 (44)
Leberinsuffizienz zu Baseline; n (%)		
ja	43 (21)	31 (30)
nein	167 (80)	71 (70)
fehlend	0 (0)	1 (1)
Niereninsuffizienz zu Baseline; n (%)		
ja	180 (86)	86 (84)
nein	30 (14)	17 (17)
Nichteignung für eine intensive Chemotherapie; n (%)		
Alterskategorie der Patienten		
≥ 75 Jahre (inkl. Vorerkrankungen)	174 (83)	87 (85)
≥ 18–74 Jahre	36 (17)	16 (16)
Patienten mit ≥ 18–74 Jahren; n (%) <sup>c</sup>		
ECOG-PS 3	14 (39)	5 (31)
ECOG-PS 2 und zusätzlich andere Komorbiditäten <sup>d</sup>	22 (61)	11 (69)
Kardiologische Anamnese von Herzinsuffizienz, welche eine Behandlung erfordert	17 (77 <sup>e</sup> )	6 (55 <sup>e</sup> )
Ejektionsfraktion ≤ 50 %	1 (5 <sup>e</sup> )	3 (27 <sup>e</sup> )
Angina Pectoris	11 (50 <sup>e</sup> )	2 (18 <sup>e</sup> )
Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 %	4 (18 <sup>e</sup> )	3 (27 <sup>e</sup> )
Einsekundenkapazität ≤ 65 %	5 (23 <sup>e</sup> )	1 (9 <sup>e</sup> )
Kreatinin-Clearance ≥ 30 und < 45 ml/min	17 (77 <sup>e</sup> )	5 (45 <sup>e</sup> )
Moderate Leberfunktionsstörung, angegeben als Gesamtbilirubin > 1,5 und ≤ 3,0 x ULN	1 (5 <sup>e</sup> )	2 (18 <sup>e</sup> )
Therapieabbruch, n (%)	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Venetoclax + Azacitidin N <sup>a</sup> = 210	Placebo + Azacitidin N <sup>a</sup> = 103
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Dosierung bzw. Randomisierung, falls keine Behandlung stattgefunden hat.</p> <p>c. Prozentuale Angaben sind bezogen auf Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math>–74 Jahre.</p> <p>d. Angaben der aufgelisteten Komorbiditäten beziehen sich auf Patientinnen und Patienten <math>\geq 18</math>–74 Jahre und mit einem ECOG-PS = 2. Eine Patientin bzw. ein Patient konnte dabei auch mehrere Komorbiditäten aufweisen.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Angaben zu Therapieabbrüchen liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie Viale-A (Interventionsarm N = 287; Vergleichsarm N = 146), für den 2. Datenschnitt (04.01.2020) vor: Interventionsarm n = 210; Vergleichsarm n = 128. Abbruchgründe waren u. a. eine Krankheitsprogression oder ein morphologisches Rezidiv, Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes oder UEs.</p> <p>g. Angaben zu Studienabbrüchen liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie Viale-A (Interventionsarm N = 287; Vergleichsarm N = 146), für den 2. Datenschnitt (04.01.2020) vor: Interventionsarm N = 12; Vergleichsarm N = 3; jeweils ohne Todesfälle. Abbruchgründe waren die Entscheidung des Patienten bzw. der Patientin und Lost to Follow-up.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CTC: gemeinsame terminologische Kriterien; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EDC: elektronische Datenerfassung; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 78 Jahre alt, ca. 60 % waren männlich sowie 76 % weißer Abstammung. Etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS = 1 auf. Im Mittel hatten 74 % der Patientinnen und Patienten eine *de novo* AML sowie 65 % ein intermediäres zytogenetisches Risiko. Darüber hinaus erhielten 55 % der Patientinnen und Patienten innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung Transfusionen von Thrombozyten oder Erythrozyten.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Venetoclax + Azacitidin N = 210	Placebo + Azacitidin N = 103
<b>Viale-A</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Monate]		
Venetoclax/Placebo + Azacitidin <sup>b</sup>		
Median [Q1; Q3]	7,8 [1,9; 19,0]	3,9 [1,4; 10,0]
Mittelwert (SD)	11,0 (10,2)	6,8 (7,5)
Venetoclax/Placebo		
Median [Q1; Q3]	7,8 [1,9; 19,0]	3,9 [1,4; 10,0]
Mittelwert (SD)	11,0 (10,2)	6,8 (7,5)
Azacitidin		
Median [Q1; Q3]	7,3 [1,4; 18,9]	3,5 [1,2; 9,5]
Mittelwert (SD)	10,6 (10,2)	6,3 (7,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	12,0 [2,6; 24,6]	9,1 [2,3; 15,2]
Mittelwert (SD)	13,6 (10,8)	10,4 (8,4)
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORCT QLQ-C30)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Nebenwirkungen <sup>d</sup>		
Median [Q1; Q3]	8,6 [2,4; 19,4]	4,8 [1,8; 10,6]
Mittelwert (SD)	11,6 (10,1)	7,4 (7,6)
<p>a. Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit Behandlung: 206 vs. 101 Patientinnen und Patienten</p> <p>b. Mindestens ein Medikament der Kombinationstherapie musste eingenommen werden.</p> <p>c. Die Angaben zur Nachbeobachtung der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind diskrepanz (siehe Tabelle 8). Gemäß Studienprotokoll wurden die Endpunkte bis zum Therapieabbruch erhoben, jedoch ist die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte (Median [Q1; Q3]: ca. 12,8 [6,4; 21,0] vs. 6,8 [3,4; 11,9] Monate; MW [SD]: 14,1 [8,9] vs. 9,1 [7,5] Monate) deutlich länger als die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation. Diese Angaben beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn sowie einem Wert nach Studienbeginn. Es bleibt insgesamt unklar, wie sich die angegebenen Beobachtungsdauern ergeben.</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set): 207 vs. 102 Patientinnen und Patienten</p>		
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala</p>		

In der Studie Viale-A war die mediane Behandlungsdauer der relevanten Teilpopulation mit  $\geq 1$  Wirkstoff der Kombinationstherapie im Interventionsarm mit 7,8 Monaten doppelt so lang wie im Komparatorarm (3,9 Monate). Dieser Unterschied zeigt sich auch in der Behandlungsdauer mit nur einem Wirkstoff (Venetoclax/Placebo oder Azacitidin), wobei die Behandlung mit Azacitidin in beiden Studienarmen etwas kürzer war als mit Venetoclax/Placebo.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug im Interventionsarm 12 Monate und im Komparatorarm 9,1 Monate. Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine vollständig nachvollziehbaren Angaben vor. Für die Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm etwa doppelt so lang wie im Komparatorarm.

### Angaben zu Folgetherapien

In der Studie Viale-A gab es keine Einschränkungen zur Art der Folgetherapien. Die Angaben zu Folgetherapien der relevanten Teilpopulation sind in Anhang D dargestellt.

Zum vorliegenden Datenschnitt hatte ein geringer Anteil der relevanten Teilpopulation eine systemische Folgetherapie erhalten (13,8 % im Interventionsarm und 24,3 % im Komparatorarm). Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation erhielten diese am häufigsten eine Folgetherapie mit Cytarabin (41,4 % im Interventionsarm und 44 % im Komparatorarm). Des Weiteren erhielten Patientinnen und Patienten u. a. als Folgetherapie die HMAs Azacitidin (13,8 % vs. 32 %) oder Decitabin (10,3 % vs. 28 %). Diese stellen gemäß Leitlinienempfehlungen [12-14] relevante Optionen für Folgetherapien dar.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Viale-A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Viale-A als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt, dass die Einschlusskriterien der relevanten Teilpopulation denen in der deutschen Leitlinie der DGHO zur Beurteilung einer Nichteignung für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie entsprechen [12] und dass HMAs (Azacitidin und Decitabin) sowie niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) in Deutschland antileukämische Standardtherapieoptionen für diese Patientinnen und Patienten darstellen. Darüber hinaus legt der pU dar, dass Azacitidin im deutschen Versorgungsalltag empfohlen und bevorzugt eingesetzt werde.

Der pU verweist darauf, dass aufgrund des Designs der Studie Viale-A Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden könnten. Diesbezüglich gibt der pU an, dass die Studie Viale-A auch in deutschen Studienzentren durchgeführt wurde, 76,4 % der Studienteilnehmer weißer Abstammung waren und 40,6 % aus Westeuropa stammten. Des Weiteren beschreibt der pU, dass das mediane Alter der relevanten Teilpopulation sogar über dem im deutschen Versorgungsalltag läge, der Anteil der männlichen Patienten (ca. 60 %) in der Studie Viale-A mit dem Patientenkollektiv der deutschen AML-Patienten vergleichbar sei und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer sekundären AML dem Versorgungsalltag entspreche.

Abschließend führt der pU an, dass die in der Studie Viale-A verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Antileukämiebehandlung der durch die DGHO Leitlinie [12] empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden zu Beginn und im Verlauf einer Antileukämiebehandlung in Deutschland entsprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Kontusion <sup>b</sup> (PT, UEs)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Neutropenie <sup>c</sup> (PTs, schwere UEs <sup>a</sup> )
Viale-A	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Möglicherweise Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>c. Prädefinierter Endpunkt, der in Modul 4 A als UE von speziellem Interesse dargestellt wird. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranuloszytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).</p> <p>d. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe folgenden Fließtext der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

### Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D:
  - Der pU legt in Modul 4 A für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D VAS Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw.  $\geq 7$  Punkte (EQ-5D VAS) vor. Der pU stellt die Ergebnisse dieser Endpunkte in Modul 4 A dar, zieht diese jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax heran, da aufgrund geringer

Rücklaufquoten in beiden Studienarmen (< 70 %) eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden könne. Zudem lägen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor, da bei Progression keine weitere Erhebung der Fragebogen erfolgte.

In der vorliegenden Datensituation ist diese Einschätzung sachgerecht: Bereits zu Zyklus 3, dem ersten Erhebungszeitpunkt während der Behandlung mit der Studienmedikation, betragen die Rücklaufquoten für die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS ca. 69 % im Interventionsarm und 64 % im Komparatorarm. Daher liegen für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der Patientinnen und Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

- Ergänzend stellt der pU in Modul 4 A (Anhang 4-G1) Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn, berechnet auf Basis eines linearen gemischten Modells (Mixed Model for repeated Measurements [MMRM]) dar. Aufgrund der oben genannten Gründe liefern diese Auswertungen ebenfalls keine adäquaten Ergebnisse zur Bewertung der Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Zum vom pU gewählten Responsekriterium für den EQ-5D VAS ist folgendes anzumerken: Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).
- Fatigue erhoben mit dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Cancer Fatigue Short Form (SF) 7a:
  - Der pU legt in Modul 4 A für den PROMIS Cancer Fatigue SF 7a Responderanalysen über die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte vor. Ergänzend stellt der pU ebenfalls Auswertungen zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn, berechnet auf Basis eines MMRM dar. Analog zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt der pU die Ergebnisse des Endpunkts Fatigue in Modul 4 A zwar dar, zieht diese jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax heran (zur Begründung siehe Abschnitt zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität).

In der vorliegenden Datensituation ist dieses Vorgehen sachgerecht: Bereits zu Zyklus 3, dem ersten Erhebungszeitpunkt während der Behandlung mit der Studienmedikation, betragen die Rücklaufquoten im Interventionsarm ca. 70 % und im Komparatorarm ca. 66 %. Daher liegen für den Endpunkt Fatigue keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der Patientinnen und Patienten in der Analyse

nicht berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde deshalb die Validität des verwendeten Erhebungsinstruments sowie die Relevanz des Responsekriteriums nicht weitergehend untersucht.

▪ Transfusionsfreiheit

- Der pU legt in Modul 4 A Daten zu den Endpunkten Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten und Transfusionsunabhängigkeit der Erythrozyten vor. Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die  $\geq 8$  Wochen keine Transfusionen von Thrombozyten bzw. Erythrozyten erhalten hatten (binäre Daten). Dabei mussten Patientinnen und Patienten eine ununterbrochene Transfusionsfreiheit für  $\geq 8$  Wochen zwischen dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation und entweder der letzten Gabe der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage), Tod oder Beginn einer Folgetherapie erreichen (je nachdem, was zuerst eintrat). Zusätzlich stellt der pU in Modul 4 A Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten bzw. Erythrozyten über einen Zeitraum von  $\geq 16$  und  $\geq 24$  Wochen erreichen, dar.

Die vollständige Freiheit von Transfusionen wird grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt, da Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten mit einer AML verabreicht werden [12,14,17,18] und die Transfusionsfreiheit eine Vermeidung von Symptomen wie auch Folgekomplikationen bedeuten kann. Dabei würde allerdings abweichend vom pU die Transfusionsfreiheit insgesamt und nicht getrennt nach Thrombozyten und Erythrozyten betrachtet.

Darüber hinaus werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse aus folgenden weiteren Gründen nicht herangezogen:

- Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, aufgrund welcher Kriterien Transfusionen in der Studie Viale-A verabreicht wurden. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A erfolgte die Verabreichung einer Transfusion auf Basis objektiver und quantitativer Methoden, die sich an lokalen Leitlinien orientieren sowie auf Basis einer patientenindividuellen Einschätzung anhand objektiver Labor- und klinischer Parameter durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt. Eine einheitliche Richtlinie mit Kriterien (z. B. zu Laborparametern oder Symptomen) zur Gabe von Transfusionen in der Studie Viale-A fehlt jedoch.
- Darüber hinaus war die Beobachtungsdauer des Endpunkts im Interventionsarm deutlich länger als im Komparatorarm (Median: 8,7 vs. 4,9 Monate), sodass im Interventionsarm ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatte, eine ununterbrochene Transfusionsfreiheit über einen längeren Zeitraum zu erreichen, als im Kontrollarm.

### Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

- Abweichend von der Vorgabe in der Dossiervorlage [19] sind in den Auswertungen der Gesamtraten der UEs, SUEs, schwere UEs und Abbrüchen wegen UEs neben therapiebezogenen UEs auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein können. In Modul 4 A beschreibt der pU, dass aufgrund der schwierigen spezifischen Abgrenzung zwischen UEs und Progressionsereignissen in dieser Indikation auf eine Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit ohne die möglichen, jedoch nicht eindeutig zuordenbaren krankheitsbezogenen bevorzugten Begriffe (PTs) verzichtet wurde. Da in den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in der Studie Viale-A jeweils nur wenige Ereignisse enthalten sind, die eine Progression der Grunderkrankung abbilden können, z. B. in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), werden diese ohne Einschränkungen zur Nutzenbewertung herangezogen.  
Auf der Ebene der spezifischen UEs zeigt sich jedoch u. a. ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention für die Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SUEs). Dieser ist in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar, da unklar ist inwiefern dieser durch enthaltene Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, bedingt ist. Dieser Endpunkt wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
- Abbruch wegen UEs: In Modul 4 A wird dieser Endpunkt definiert als UEs, die zum Abbruch jeglicher Medikation führten. Für diese Operationalisierung ist unklar, ob sie den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten (Venetoclax/Placebo und Azacitidin) oder den Abbruch  $\geq 1$  Wirkstoffkomponente abbildet. Den Angaben im Studienprotokoll ist nicht eindeutig zu entnehmen, ob beim Abbruch der Studienmedikation grundsätzlich beide Wirkstoffkomponenten abgebrochen werden sollten bzw. ob die Behandlung mit 1 Wirkstoffkomponente (Venetoclax / Placebo oder Azacitidin) fortgesetzt werden konnte. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Operationalisierung Abbruch  $\geq 1$  Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch der Therapie führt, relevant ist. Insgesamt haben in der Studie Viale-A (Angaben liegen nur zum 2. Datenschnitt für die Gesamtpopulation vor) 69 (24,4 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 29 (20,1 %) Patientinnen und Patienten im Komparatorarm Venetoclax/Placebo aufgrund von UEs abgebrochen. Identische bzw. sehr ähnliche Ereignisraten liegen für den Abbruch von Azacitidin aufgrund von UEs vor (68 [24,0 %] vs. 29 [20,1 %] Patientinnen und Patienten). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in aller Regel beide Wirkstoffkomponenten gemeinsam abgebrochen wurden und damit alle Therapieabbrüche aufgrund von UEs in die vorliegende Auswertung eingeflossen sind.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin

Studie	Endpunkte										
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Kontusion <sup>b</sup> (PT, UEs)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	Neutropenie <sup>c</sup> (PTs, schwere UEs <sup>a</sup> )
Viale-A	N	N	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	N <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
b. Möglicherweise Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.  
c. Prädefinierter Endpunkt, der in Modul 4 A als UE von speziellem Interesse dargestellt wird. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad  $\geq 3$  Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranuloszytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).  
d. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.  
e. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei großem Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm (8,6 Monate) und dem Kontrollarm (4,8 Monate)  
f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt. Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet, die Ergebnisse aber ebenfalls nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs und der spezifischen UEs (Kontusion [UEs]; Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [schwere UEs] sowie Neutropenie [schwere UEs]) wird als hoch eingestuft, da diese Endpunkte aus potenziell informativen Gründen unvollständig beobachtet wurden (maßgeblich gesteuert durch den Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Allerdings wird für den Endpunkt schwere UEs aufgrund des sehr frühen Auftretens der Ereignisse (mediane Zeit bis zum Auftreten 0,2 Monate im Interventionsarm und 0,5 Monate im Komparatorarm) im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer des Endpunkts und in Anbetracht der wenigen Zensierungen (vgl. Abbildung 3) nicht davon ausgegangen, dass die durch möglicherweise informative Gründe verkürzten Beobachtungszeiten den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist bei diesem Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit kann für den Endpunkt schwere UEs daher maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial abweichend vom pU als niedrig eingestuft. Trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials ist für den Endpunkt Abbruch wegen UEs dabei die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft ist, nicht abschätzbar.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Venetoclax + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sowie zu allen UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Viale-A</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	210	12,6 [9,9; 17,6] 138 (65,7)	103	9,1 [6,6; 11,9] 90 (87,4)	0,61 [0,46; 0,80]; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	207	0,1 [0,0; 0,1] 207 (100,0)	102	0,1 [0,1; 0,1] 102 (100,0)	-
SUEs	207	1,3 [0,9; 1,7] 175 (84,5)	102	1,6 [1,0; 2,6] 77 (75,5)	1,12 [0,85; 1,47]; 0,429
schwere UEs <sup>d</sup>	207	0,2 [0,1; 0,4] 204 (98,6)	102	0,5 [0,2; 0,6] 97 (95,1)	1,28 [1,00; 1,64]; 0,061
Abbruch wegen UEs	207	n. e. 58 (28,0)	102	n. e. [22,2; n. b.] 23 (22,5)	1,08 [0,66; 1,76]; 0,767
Kontusion <sup>e</sup> (PT, UEs)	207	n. e. 9 (4,3)	102	n. e. 11 (10,8)	0,31 [0,13; 0,77]; 0,008
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs <sup>d</sup> )	207	n. e. 11 (5,3)	102	n. e. [20,7; n. b.] 10 (9,8)	0,40 [0,16; 1,00]; 0,043
Neutropenie <sup>f</sup> (PTs, schwere UEs <sup>d</sup> )	207	1,8 [1,0; 2,5] 141 (68,1)	102	7,5 [3,1; n. b.] 40 (39,2)	2,04 [1,43; 2,91]; < 0,001

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig)</p> <p>b. p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert nach Alter (18-74 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre) und zytogenetischem Risiko (intermediär, ungünstig)</p> <p>c. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>e. Möglicherweise Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>f. Prädefinierter Endpunkt, der in Modul 4 A als UE von speziellem Interesse dargestellt wird. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranuloszytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs maximal Hinweise auf (siehe Abschnitt 2.4.2) und für die übrigen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund einer eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nimmt der pU keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vor, sondern schlussfolgert auf Basis der Ergebnisse zur Verträglichkeit, dass kein zusätzlicher Schaden für Venetoclax belegt ist. Daher wird nachfolgend auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die Aussage zum Zusatznutzen von der des pU abweicht.

### ***SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### ***Spezifische UEs***

*Kontusion (UE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)*

Für die spezifischen UEs Kontusion (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

*Neutropenie (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Neutropenie (zusammengesetzt aus Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Agranuloszytose, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis [schwere UEs]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende potenzielle Effektmodifikatoren relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter ( $\geq 18$  bis  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  bis  $< 75$  Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre)
- zytogenetisches Risiko (intermediär vs. ungünstig)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings teils nur für den co-primären Endpunkt der Studie Viale-A. Subgruppenanalysen liegen für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen**

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

#### ***Spezifische UEs***

Das spezifische UE Kontusion (UEs) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da ausschließlich Ereignisse mit einem CTCAE-Grad  $\leq 2$  aufgetreten sind.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	12,6 vs. 9,1 Monate HR: 0,61 [0,46; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>o</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	1,3 vs. 1,6 Monate HR: 1,12 [0,85; 1,47]; p = 0,429	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,2 vs. 0,5 Monate HR: 1,28 [1,00; 1,64]; p = 0,061	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,08 [0,66; 1,76]; p = 0,767	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kontusion (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,31 [0,13; 0,77]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,16; 1,00]; p = 0,043 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≥ 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie <sup>d</sup> (schwere UEs)	1,8 vs. 7,5 Monate HR: 2,04 [1,43; 2,91]; HR: 0,49 [0,34; 0,70] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. zu Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>d. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranuloszytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT).</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Neutropenie <sup>a</sup> (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Kontusion (UEs) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
Zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.	
a. Zusammengesetzt aus den folgenden CTCAE-Grad $\geq 3$ Ereignissen (codiert nach MedDRA): Neutropenie (PT), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), febrile Neutropenie (PT), Agranuloszytose (PT), neutropenische Infektion (PT), neutropenische Sepsis (PT). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Venetoclax + Azacitidin gegenüber Azacitidin.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für spezifische UEs unterschiedlicher Schweregrade ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt schwere Neutropenie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß, der insbesondere den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht vollständig infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit einer HMA gegenüber Azacitidin.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit einer HMA im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best supportive Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>c. In der Studie Viale-A wurde ausschließlich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin untersucht, für die Kombination mit Decitabin liegen keine Daten in Modul 4 A vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte aus der Studie Viale-A auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Änderung umfasst Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin als zusätzliche Option während Cytarabin allein keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr darstellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Die Anwendung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte keine Auswirkungen auf das Ergebnis dieser Nutzenbewertung.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der AML nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation. Demnach wird Venetoclax in Kombination mit einer HMA angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist [11].

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass Patientinnen und Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit u. a. aufgrund ihres hohen Alters, Komorbiditäten oder Performance-Status weiterhin eine große therapeutische Herausforderung bleiben und daher ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Neue Therapieansätze im Anwendungsgebiet müssen nach Angaben des pU eine merkliche Verlängerung der Lebenszeit ohne Einbußen in der Morbidität und Lebensqualität bewirken und eine gut kontrollierbare Verträglichkeit aufweisen, damit sie insbesondere auch für ältere bzw. komorbide Patientinnen und Patienten geeignet sind.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Berechnungsschritte, die in Tabelle 18 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	AML-Neuerkrankungen $\geq$ 18 Jahre in Deutschland im Jahr 2017	–	3163
2	Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	20–34	633–1075
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,9	556–945

AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: AML-Neuerkrankungen $\geq$ 18 Jahre in Deutschland im Jahr 2017

Der pU betrachtet zunächst die Fallzahl zur Inzidenz aller Leukämien in Deutschland anhand der Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) unter Verwendung der Diagnosecodes C91 bis C95 (Leukämie) gemäß der Internationalen

statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version (ICD-10). Für das Jahr 2017 entnimmt der pU eine Inzidenz für Männer von 8025, für Frauen von 5870, woraus sich in Summe eine Gesamtinzidenz von 13 895 Patientinnen und Patienten mit Leukämie ergibt (Datenstand: 16.03.2021) [20].

Um die Inzidenz der AML (ICD-10 C92.0) zu ermitteln, wendet der pU geschlechtsspezifische Anteile der AML auf die zuvor ermittelte Inzidenz aller Leukämieformen an. Dafür zieht er die Angaben des RKI im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ heran. Der Anteil männlicher Patienten mit AML unter allen neu Erkrankten (ICD-10 C91 bis C95) wird dabei auf 22 %, der Anteil weiblicher Patientinnen auf 25 % geschätzt [21]. Der pU ermittelt so eine Gesamtinzidenz von 3233 Patientinnen und Patienten mit AML (Männer: 1766; Frauen: 1468) für das Jahr 2017.

Da in diesen Daten Patientinnen und Patienten < 18 Jahre enthalten sind, veranschlagt der pU mit Verweis auf ein voriges Verfahren im Anwendungsgebiet der AML einen Anteil von 97,84 % [22] und ermittelt somit eine Anzahl von 3163 neu erkrankten Erwachsenen mit AML.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist**

Für die Ermittlung des Anteils derjenigen Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, zieht der pU 2 Register heran. Nach Angaben des pU in Modul 3 A hatten im Register der Studienallianz Leukämie (SAL) in dem Zeitraum von 2013 bis 2018 21,92 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine nicht intensive Behandlung [23]. Der pU bestimmt zudem anhand einer Publikation von Nagel et al. aus dem Jahr 2017 [24] einen Anteilswert von 19,53 %. Die Quelle berücksichtigt Daten von neu diagnostizierten Erwachsenen mit AML in Deutschland und Österreich aus der AML Study Group Biology and Outcome (AMLSG-BiO) Registerstudie für den Zeitraum 2012 bis 2014 [24]. Von den 3213 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, für die Informationen über die Behandlungsstrategie vorlagen, erhielten 19,53 % eine nicht intensive Behandlung, bestehend aus Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertes Cytarabin [24].

Als weitere Quelle nennt der pU eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der AML aus dem Jahr 2012, in der eine Anteilsspanne von 66 bis 80 % für derjenigen Patientinnen und Patienten angegeben ist, die mit einer intensiven Chemotherapie (Standard-Induktionstherapie) behandelt werden [25]. Der pU veranschlagt in diesem Schritt entsprechend eine Anteilsspanne von 20 bis 34 % und ermittelt eine Anzahl von 633 bis 1075 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [26,27] ermittelt der pU eine Anzahl von 556 bis 945 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind für die Untergrenze unter Berücksichtigung einzelner Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte tendenziell eine Überschätzung darstellen.

### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist***

Die vom pU in diesem Schritt präsentierte Datengrundlage zur Anteilsermittlung ist mit Unsicherheit behaftet:

- Für das Register der SAL [23] fehlen in Modul 3 A Informationen dazu, wie viele Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind sowie zu deren Repräsentativität.
- In der Publikation von Nagel et al. [24] geben die Autoren an, dass ab einem Alter von 65 Jahren ein erheblicher und zunehmender Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine nichtintensive Chemotherapie oder Best supportive Care erhielt. Da die Daten laut den Autoren darauf hindeuten, dass ältere Patientinnen und Patienten in dem Register der AMLSG-BiO unterrepräsentiert sind [24], kann der ermittelte Anteil (19,53 %) somit unterschätzt sein.
- Die in der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2012 ausgewiesene Anteilsspanne von 66 bis 80 % für Patientinnen und Patienten mit Standard-Induktionstherapie geht auf eine als unsicher bewertete Datenlage des vom damaligen pU veranschlagten Anteils in Höhe von 73 % (1 Studie mit Daten zur Therapieform von weniger als 1 Jahr) zurück [25]. Dabei handelt es sich zudem um Daten der Jahre 2011 / 2012, sodass die Aktualität insbesondere hinsichtlich der weiterentwickelten Therapiemöglichkeiten fraglich ist.

Insgesamt stellt die vom pU veranschlagte Obergrenze (34 %) tendenziell eine Überschätzung dar, da die aktuelleren Registerdaten [23,24] eher im Bereich der Untergrenze liegen. Die Angaben aus den Registern [23,24] sind der vom pU verwendeten Quelle [25] vorzuziehen.

### ***Einordnung in bisherige Verfahren***

Die angegebene Spanne des pU liegt oberhalb der vom G-BA beschlossenen Patientenzahlen in dem Verfahren zu Decitabin (300 bis 780 Patientinnen und Patienten) [28]. Dies ist allerdings trotz des gleichen Vorgehens bei der Herleitung der Zielpopulation aufgrund des breiteren Anwendungsgebiets von Venetoclax (keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren) plausibel, sodass die beiden Spannen nicht in Widerspruch zueinander stehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von keinen wesentlichen Veränderungen der altersstandardisierten Inzidenzraten der AML aus. Somit geht er auch für die zukünftige Entwicklung von relativ konstanten Neuerkrankungsraten aus.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cytarabin oder Azacitidin oder Decitabin

Der pU stellt die Kosten für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Venetoclax als zu bewertende Therapie wird laut Fachinformation in dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer HMA angewendet [11]. Der pU berechnet die Kosten sowohl für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin als auch für Venetoclax in Kombination mit Decitabin [11].

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU legt für alle Therapien jeweils eine Behandlungsdauer von 1 Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

In den Fachinformationen von Venetoclax, Azacitidin und Decitabin ist keine maximale Behandlungsdauer angegeben [10,11,29]. Daher wird rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Cytarabin ist der Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet weder eine Empfehlung zur Behandlungsdauer noch zur Dosierung zu entnehmen [30], siehe dazu Abschnitt 3.2.2.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Venetoclax, Azacitidin und Decitabin entsprechen den Fachinformationen [10,11,29].

Für Venetoclax berücksichtigt der pU die laut Fachinformation [11] notwendige Auftitrierung.

Der Verbrauch von Azacitidin und Decitabin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [31] zugrunde.

Für Cytarabin geht der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet von einer niedrigdosierten Gabe aus: Der pU führt aus, dass die Fachinformation von Cytarabin [30] hinsichtlich einer Dosierung auf die Fachliteratur mit den entsprechenden Behandlungsprotokollen hinweist. Der pU zieht verschiedene Publikationen [9,13,32-34] heran, denen für Cytarabin mehrheitlich ein 28-tägiger Behandlungszyklus mit einer Dosierung von 1-mal täglich 20 mg / m<sup>2</sup> KOF oder 2-mal täglich 20 mg jeweils über 10 Tage bei Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, zu entnehmen ist. Es wird eine Behandlung bis zur Progression [9] empfohlen. Für seine Berechnungen legt der pU eine Dosierung von 1-mal täglich 20 mg / m<sup>2</sup> KOF Cytarabin über 10 Tage eines 28-tägigen Behandlungszyklus zugrunde. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

Für Azacitidin und Decitabin ist laut Fachinformationen ebenfalls eine zyklische Gabe (28-tägiger Behandlungszyklus) notwendig [10,11,29]. Der pU legt für die Berechnung des Verbrauchs von Azacitidin, Decitabin und Cytarabin sowohl die vollständig abgeschlossenen Zyklen als auch den angebrochenen Zyklus innerhalb eines Jahres zugrunde.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zu bewertenden Therapie als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder.

Der pU legt für Azacitidin 2 Flaschen mit jeweils 100 mg Wirkstoff pro Gabe zugrunde. Bei einem durchschnittlichen Verbrauch von 142,5 mg Wirkstoff pro Gabe ist jedoch 1 Flasche mit 150 mg Azacitidin wirtschaftlicher.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für alle Therapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Den Fachinformationen [10,11,29,30] lassen sich jedoch zusätzliche Leistungen entnehmen, die hauptsächlich zur Kontrolle bestimmter Blutwerte dienen.

Der pU berücksichtigt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Azacitidin, Decitabin und Cytarabin. Seine Angaben hierzu sind plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten aller von ihm dargestellten Therapien findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für Venetoclax in Kombination mit Azacitidin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 161 703,68 €. Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Azacitidin nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird. Die

Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Venetoclax in Kombination mit Decitabin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 164 170,92 €. Sie sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Decitabin und Cytarabin sind in der Größenordnung plausibel.

Für Azacitidin sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass der zu erwartende Versorgungsanteil von Venetoclax in Kombination mit einer HMA sowie eine Beurteilung zu dessen Entwicklung unter anderem aufgrund des dynamischen Marktumfeldes nicht abzuschätzen sei.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Venetoclax ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Venetoclax 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Venetoclax in Kombination mit einer HMA – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder <b>Azacitidin</b> oder Decitabin	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit einer HMA eine alleinige Best supportive Care-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>c. In der Studie Viale-A wurde ausschließlich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin untersucht, für die Kombination mit Decitabin liegen keine Daten in Modul 4 A vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte aus der Studie Viale-A auf die Kombination Venetoclax + Decitabin übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Venetoclax in Kombination mit einer HMA	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	556–945	Die Angaben des pU sind für die Untergrenze unter Berücksichtigung einzelner Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte tendenziell eine Überschätzung darstellen, da die aktuelleren Daten zu den Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, eher im Bereich der Untergrenze liegen.
a. Angabe des pU AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>zu bewertende Therapie<sup>b</sup></b>						
Venetoclax + Azacitidin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	154 251,68	0	7452,00	161 703,68	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da für Azacitidin nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Venetoclax + Decitabin	nicht geeignet ist	158 824,92	0	5346,00	164 170,92	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Azacitidin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	77 289,20	0	7452,00	84 741,20	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird. Es fallen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Decitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	81 862,44	0	5346,00	87 208,44	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Cytarabin	nicht geeignet ist	421,30	0	10 611,00	11 032,30	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. gemäß Fachinformation ist Venetoclax zugelassen in Kombination mit einer HMA [11]</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HMA: hypomethylierende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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*

<b>Tag</b>	<b>Tagesdosis von Venetoclax</b>
1	100 mg
2	200 mg
3 und danach	400 mg

*AML: Akute Myeloische Leukämie*

*Azacitidin wird in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.*

*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<sub>max</sub> 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 ≥ 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-Filtabletten 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Abbvie. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy; study M15-656 ; Clinical Study Report – Interim R&D/18/1190 [unveröffentlicht]. 2020.
4. AbbVie. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy [online]. [Zugriff: 02.07.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001466-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001466-28).
5. AbbVie. A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy (Viale-a) [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993523>.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383(7): 617-629. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>.
7. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report Venclxyto (Venetoclax); Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0030 [online]. 2021 [Zugriff: 08.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.

10. Celgene Europe B. V. Fachinformation VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand 02/2021) – Azacitidin [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011565>.
11. Abbvie. Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Christoph Röllig, Dietrich Wilhelm Beelen, Jan Braess et al. Akute Myeloische Leukämie (AML): Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2021 [Zugriff: 17.06.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
13. M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [online]. 2020 [Zugriff: 17.06.2021]. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf).
14. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3 - Februar 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL [online]. 2020 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OL1\\_S3\\_Supportiv\\_2020-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OL1_S3_Supportiv_2020-07.pdf).
18. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2019 [Zugriff: 11.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21\\_VerfO\\_Aenderung-Anlage-I-II\\_Kapitel-5\\_Anlage-II-7.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21_VerfO_Aenderung-Anlage-I-II_Kapitel-5_Anlage-II-7.pdf).

20. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD); Datenbankabfrage Leukämien (C91-C95) – Inzidenz; Datenstand: 16. März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).
21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
22. Astellas Pharma GmbH. Gilteritinib (Xospata™); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2019 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3450/2019-11-27\\_Modul3A\\_Gilteritinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3450/2019-11-27_Modul3A_Gilteritinib.pdf).
23. 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 [unveröffentlicht]. 2021.
24. Nagel G, Weber D, Fromm E et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol* 2017; 96(12): 1993-2003. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Decitabin: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G12-04 [online]. 2013 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-162/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln; KF21Bund; Stand: März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf).
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9) [online]. 2019 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin [online]. 2013 [Zugriff: 04.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1703/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Decitabin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1703/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_BAnz.pdf).
29. Janssen-Cilag International N. V. Fachinformation Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 03/2019) – Decitabin. 2019.

30. STADapharm GmbH. Fachinformation ARA-cell 40 mg Injektion ARA-cell 100 mg Injektion (Stand 07/2017) – Cytarabin. 2017.

31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).

32. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114-1124. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.22496>.

33. Vey N. Low-intensity regimens versus standard-intensity induction strategies in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 1-11. <https://dx.doi.org/10.1177/2040620720913010>.

34. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020; 135(24): 2137-2145. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020004856>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG-7601 OR RG7601 ) AND (AML OR acute myeloid leukemia )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
( venetoclax* OR ABT-199 OR ABT199 OR (ABT 199) OR GDC-0199 OR GDC0199 OR (GDC 0199) OR RG-7601 OR RG7601 OR (RG 7601)) AND (AML OR acute myeloid leukemia* )

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR ABT 199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR GDC 0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR RG 7601

## **Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
<b>Viale-A</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	207 (100,0)	102 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	173 (83,6)	68 (66,7)
Anaemie	59 (28,5)	18 (17,6)
Febrile Neutropenie	86 (41,5)	18 (17,6)
Leukopenie	35 (16,9)	10 (9,8)
Neutropenie	84 (40,6)	27 (26,5)
Thrombozytopenie	96 (46,4)	38 (37,3)
Herzerkrankungen	69 (33,3)	29 (28,4)
Vorhofflimmern	30 (14,5)	13 (12,7)
Herzinsuffizienz	12 (5,8)	4 (3,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (10,1)	3 (2,9)
Vertigo	12 (5,8)	1 (1,0)
Augenerkrankungen	14 (6,8)	12 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180 (87,0)	82 (80,4)
Abdominalschmerz	26 (12,6)	7 (6,9)
Schmerzen Oberbauch	15 (7,2)	2 (2,0)
Obstipation	90 (43,5)	39 (38,2)
Diarrhoe	91 (44,0)	36 (35,3)
Dyspepsie	17 (8,2)	4 (3,9)
Haemorrhoiden	22 (10,6)	6 (5,9)
Uebelkeit	92 (44,4)	37 (36,3)
Stomatitis	23 (11,1)	8 (7,8)
Erbrechen	65 (31,4)	22 (21,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	148 (71,5)	68 (66,7)
Asthenie	33 (15,9)	9 (8,8)
Schuettelfrost	10 (4,8)	2 (2,0)
Ermuedung	44 (21,3)	15 (14,7)
Erythem an der Injektionsstelle	11 (5,3)	7 (6,9)
Reaktion an der Injektionsstelle	12 (5,8)	4 (3,9)
Unwohlsein	13 (6,3)	2 (2,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (4,8)	1 (1,0)
Oedem peripher	52 (25,1)	22 (21,6)
Schmerz	12 (5,8)	4 (3,9)
Fieber	53 (25,6)	25 (24,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (11,1)	5 (4,9)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	175 (84,5)	68 (66,7)
Bronchitis	12 (5,8)	3 (2,9)
Zellulitis	13 (6,3)	7 (6,9)
Lungeninfektion <sup>d</sup>	15 (7,2)	2 (2,0)
Orale Candidose	13 (6,3)	4 (3,9)
Oraler Herpes	13 (6,3)	5 (4,9)
Pneumonie	52 (25,1)	29 (28,4)
Sepsis	12 (5,8)	10 (9,8)
Infektion der oberen Atemwege	17 (8,2)	10 (9,8)
Harnwegsinfektion	21 (10,1)	8 (7,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	65 (31,4)	34 (33,3)
Kontusion	9 (4,3)	11 (10,8)
Sturz	25 (12,1)	10 (9,8)
Transfusionsreaktion	11 (5,3)	6 (5,9)
Untersuchungen	102 (49,3)	45 (44,1)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (8,2)	8 (7,8)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (7,7)	9 (8,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (4,8)	3 (2,9)
Bilirubin im Blut erhöht	16 (7,7)	4 (3,9)
Kreatinin im Blut erhöht	11 (5,3)	7 (6,9)
C-reaktives Protein erhöht	15 (7,2)	4 (3,9)
Thrombozytenzahl vermindert	12 (5,8)	1 (1,0)
Gewicht erniedrigt	28 (13,5)	13 (12,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	133 (64,3)	56 (54,9)
Appetit vermindert	55 (26,6)	17 (16,7)
Hyperkaliaemie	12 (5,8)	2 (2,0)
Hypalbuminaemie	13 (6,3)	5 (4,9)
Hypokalzaemie	15 (7,2)	6 (5,9)
Hypokaliaemie	59 (28,5)	29 (28,4)
Hypomagnesiaemie	16 (7,7)	2 (2,0)
Hyponatriaemie	13 (6,3)	4 (3,9)
Hypophosphataemie	23 (11,1)	16 (15,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	81 (39,1)	37 (36,3)
Arthralgie	24 (11,6)	5 (4,9)
Rueckenschmerzen	22 (10,6)	8 (7,8)
Muskuläre Schwäche	13 (6,3)	2 (2,0)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	14 (6,8)	4 (3,9)
Nackenschmerzen	11 (5,3)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	14 (6,8)	12 (11,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (7,7)	8 (7,8)
Erkrankungen des Nervensystems	83 (40,1)	27 (26,5)
Schwindelgefuehl	28 (13,5)	8 (7,8)
Dysgeusie	10 (4,8)	3 (2,9)
Kopfschmerzen	20 (9,7)	5 (4,9)
Psychiatrische Erkrankungen	54 (26,1)	25 (24,5)
Verwirrtheitszustand	15 (7,2)	5 (4,9)
Schlaflosigkeit	26 (12,6)	9 (8,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	58 (28,0)	26 (25,5)
Akute Nierenschaedigung	24 (11,6)	9 (8,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	14 (6,8)	4 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105 (50,7)	42 (41,2)
Husten	24 (11,6)	14 (13,7)
Dyspnoe	29 (14,0)	9 (8,8)
Belastungsdyspnoe	12 (5,8)	0 (0)
Epistaxis	22 (10,6)	10 (9,8)
Schmerzen im Oropharynx	19 (9,2)	3 (2,9)
Pleuraerguss	21 (10,1)	6 (5,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	106 (51,2)	39 (38,2)
Trockene Haut	13 (6,3)	3 (2,9)
Erythem	11 (5,3)	4 (3,9)
Petechien	14 (6,8)	7 (6,9)
Pruritus	23 (11,1)	3 (2,9)
Ausschlag	23 (11,1)	7 (6,9)
Ausschlag makulo-papuloes	20 (9,7)	3 (2,9)
Gefaesserkrankungen	63 (30,4)	31 (30,4)
Haematom	14 (6,8)	8 (7,8)
Hypertonie	19 (9,2)	10 (9,8)
Hypotonie	21 (10,1)	7 (6,9)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
c. einschließlich Progression der Grunderkrankung  
d. Entgegen den Angaben des pU in Modul 4 G handelt es sich nicht um ein PT, sondern ein LLT.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; LLT: Lowest Level Term; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
<b>Viale-A</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	175 (84,5)	77 (75,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	83 (40,1)	17 (16,7)
Anaemie	14 (6,8)	4 (3,9)
Febrile Neutropenie	58 (28,0)	10 (9,8)
Neutropenie	12 (5,8)	3 (2,9)
Thrombozytopenie	10 (4,8)	2 (2,0)
Herzerkrankungen	29 (14,0)	12 (11,8)
Vorhofflimmern	12 (5,8)	2 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (12,1)	10 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (12,6)	14 (13,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	116 (56,0)	45 (44,1)
Pneumonie	38 (18,4)	23 (22,5)
Sepsis	11 (5,3)	9 (8,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,9)	9 (8,8)
Untersuchungen	10 (4,8)	2 (2,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,4)	6 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (9,7)	5 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (4,8)	7 (6,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,2)	8 (7,8)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
c. einschließlich Progression der Grunderkrankung		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
<b>Viale-A</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs<sup>c</sup> (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	204 (98,6)	97 (95,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	171 (82,6)	66 (64,7)
Anaemie	56 (27,1)	17 (16,7)
Febrile Neutropenie	86 (41,5)	18 (17,6)
Leukopenie	35 (16,9)	8 (7,8)
Neutropenie	84 (40,6)	26 (25,5)
Thrombozytopenie	94 (45,4)	36 (35,3)
Herzerkrankungen	32 (15,5)	16 (15,7)
Vorhofflimmern	15 (7,2)	3 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (15,9)	11 (10,8)
Diarrhoe	10 (4,8)	2 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (14,5)	16 (15,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	126 (60,9)	53 (52,0)
Lungeninfektion <sup>d</sup>	10 (4,8)	1 (1,0)
Pneumonie	46 (22,2)	27 (26,5)
Sepsis	12 (5,8)	10 (9,8)
Harnwegsinfektion	10 (4,8)	6 (5,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (5,3)	10 (9,8)
Untersuchungen	46 (22,2)	11 (10,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	56 (27,1)	30 (29,4)
Hypokaliaemie	25 (12,1)	13 (12,7)
Hypophosphataemie	14 (6,8)	10 (9,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (5,8)	3 (2,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (3,9)	7 (6,9)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (12,1)	6 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,3)	11 (10,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (16,4)	12 (11,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (4,8)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	31 (15,0)	11 (10,8)
Hypertonie	16 (7,7)	5 (4,9)

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. einschließlich Progression der Grunderkrankung</p> <p>d. Entgegen den Angaben des pU in Modul 4 G handelt es sich nicht um ein PT, sondern ein LLT.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLT: Lowest Level Term;            MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax +Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
<b>Viale-A</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>b</sup></b>	58 (28,0)	23 (22,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (10,1)	7 (6,9)
Sepsis	4 (1,9)	3 (2,9)
Pneumonie	3 (1,4)	3 (2,9)
Pneumonie durch Klebsiella	2 (1,0)	0 (0)
Septischer Schock	2 (1,0)	0 (0)
Candidasepsis	1 (0,5)	0 (0)
Ohreninfektion	1 (0,5)	0 (0)
Enterokokken-Infektion	1 (0,5)	0 (0)
Pilzsepsis	1 (0,5)	0 (0)
Gastroenteritis	1 (0,5)	0 (0)
Infektion	1 (0,5)	0 (0)
Klebsiella-Bakteriämie	1 (0,5)	0 (0)
Klebsiellen-Infektion	1 (0,5)	0 (0)
Osteomyelitis	1 (0,5)	0 (0)
Rhinovirus-Infektion	0 (0)	1 (1,0)
Weichteilinfektion	1 (0,5)	0 (0)
Tuberkulose	1 (0,5)	0 (0)
Urosepsis	1 (0,5)	0 (0)
Waterhouse-Friderichsen Syndrom	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (3,9)	4 (3,9)
Neutropenie	2 (1,0)	2 (2,0)
Thrombozytopenie	2 (1,0)	2 (2,0)
Febrile Neutropenie	3 (1,4)	0 (0)
Anämie	1 (0,5)	0 (0)
Knochenmarksversagen	1 (0,5)	0 (0)
Zytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Panzytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,9)	4 (3,9)
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	2 (1,0)	1 (1,0)
Tod	2 (1,0)	0 (0)
Ermüdung	0 (0)	2 (2,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	1 (0,5)	1 (1,0)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax +Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
Unwohlsein	1 (0,5)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (2,9)	2 (2,0)
Vorhofflimmern	4 (1,9)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (1,0)
Herzinsuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Kardiovaskuläre Erkrankung	1 (0,5)	0 (0)
Ischämische Kardiomyopathie	1 (0,5)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,5)	0 (0)
Tachykardie supraventrikulär	0 (0)	1 (1,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,4)	3 (2,9)
Progression einer bösartigen Neubildung	3 (1,4)	3 (2,9)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,5)	0 (0)
Erythroleukämie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,9)	1 (1,0)
Zerebralhämatom	1 (0,5)	0 (0)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (1,0)
Koma	1 (0,5)	0 (0)
Intrakranielle Blutung	1 (0,5)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,5)	0 (0)
Krampfanfall	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,9)	2 (2,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	1 (1,0)
Pleuraerguss	1 (0,5)	1 (1,0)
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	1 (0,5)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,4)	1 (1,0)
Diarrhö	1 (0,5)	1 (1,0)
Gastritis hämorrhagisch	1 (0,5)	0 (0)
Darmblutung	1 (0,5)	0 (0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,9)	1 (1,0)
Akute Nierenschädigung	4 (1,9)	1 (1,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,5)	1 (1,0)
Okklusion der Arteria coeliaca	1 (0,5)	0 (0)
Hypotonie	0 (0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax +Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Azacitidin N = 207	Placebo + Azacitidin N = 102
Cholezystitis	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,5)	0 (0)
Computertomogramm des Kopfes anomal	1 (0,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Weichteilgewebsblutung	1 (0,5)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. einschließlich Progression der Grunderkrankung  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set); PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

### C.1 Gesamtüberleben

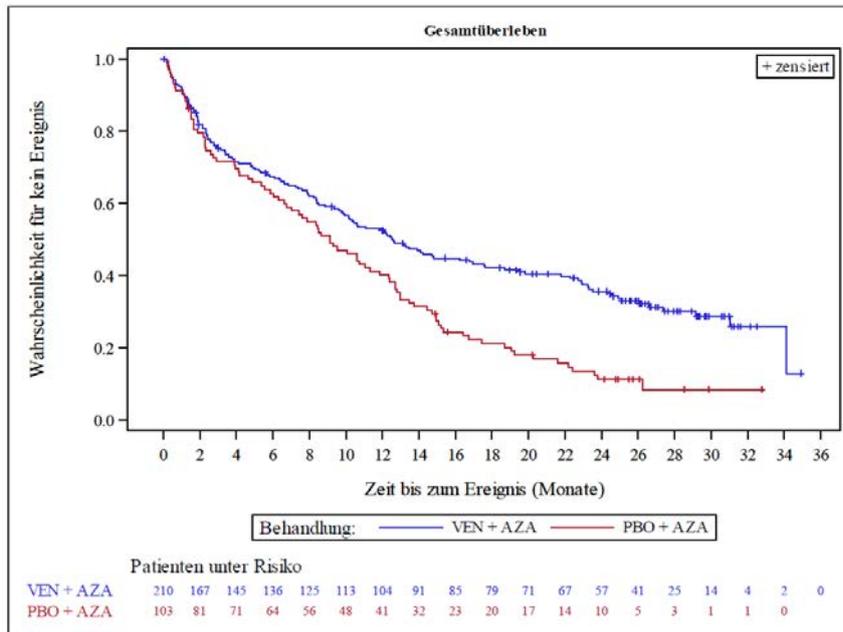


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

### C.2 Nebenwirkungen

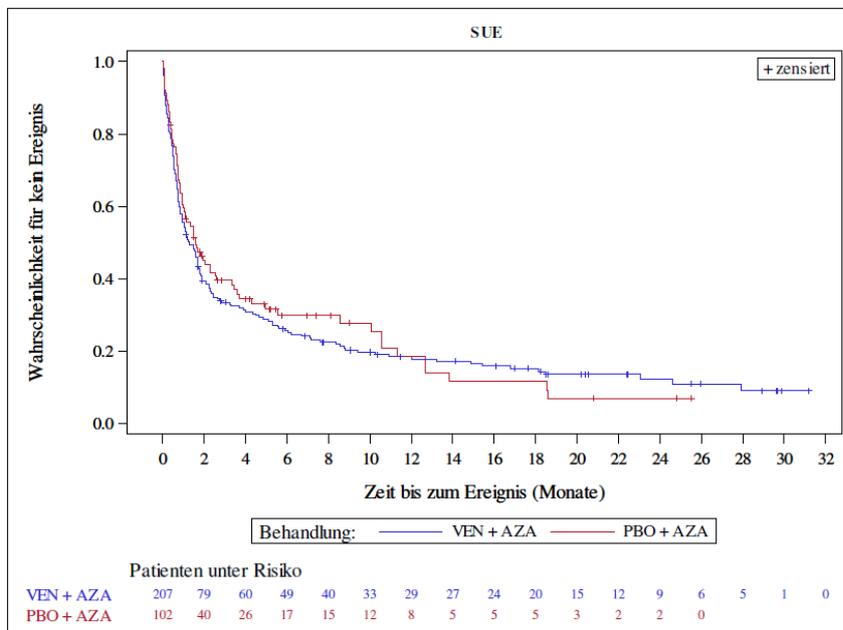


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

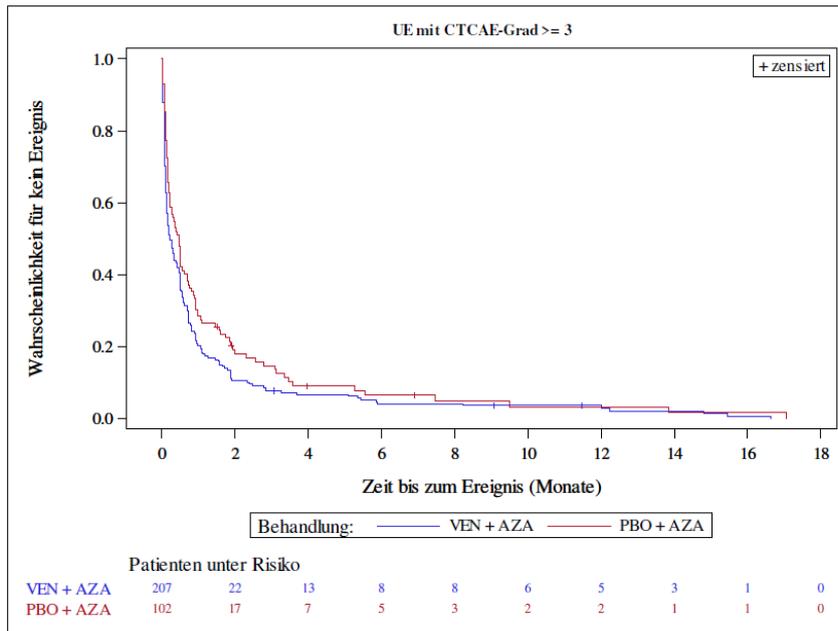


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE  $\geq 3$ ); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

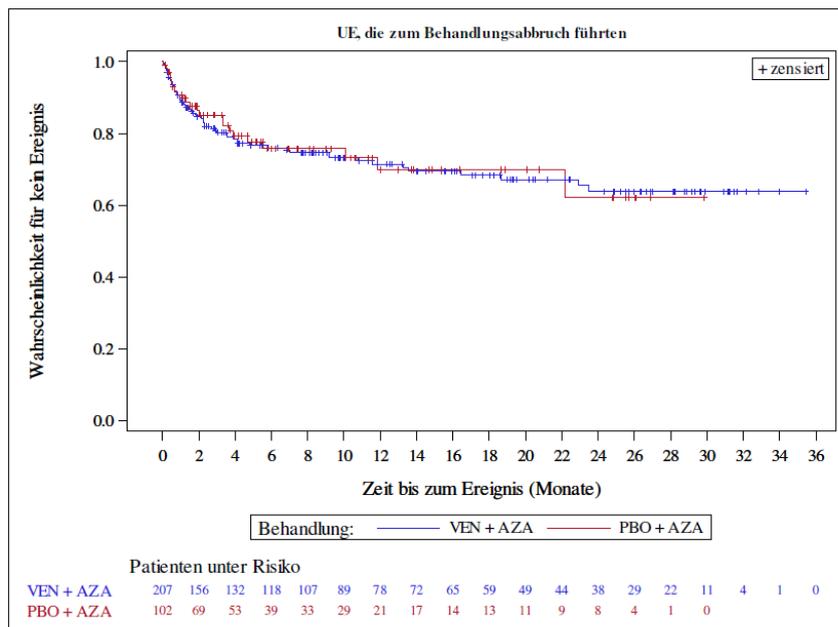


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

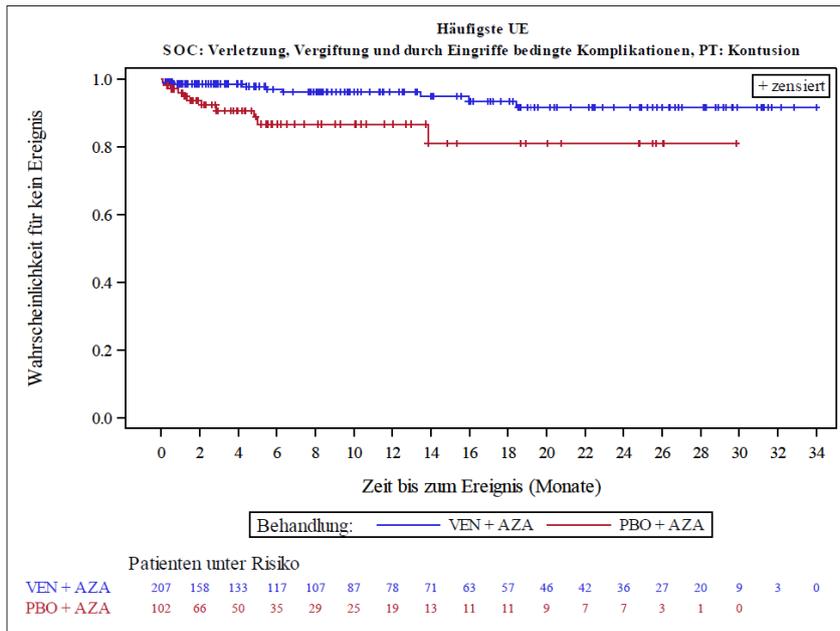


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kontusion (PT, UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

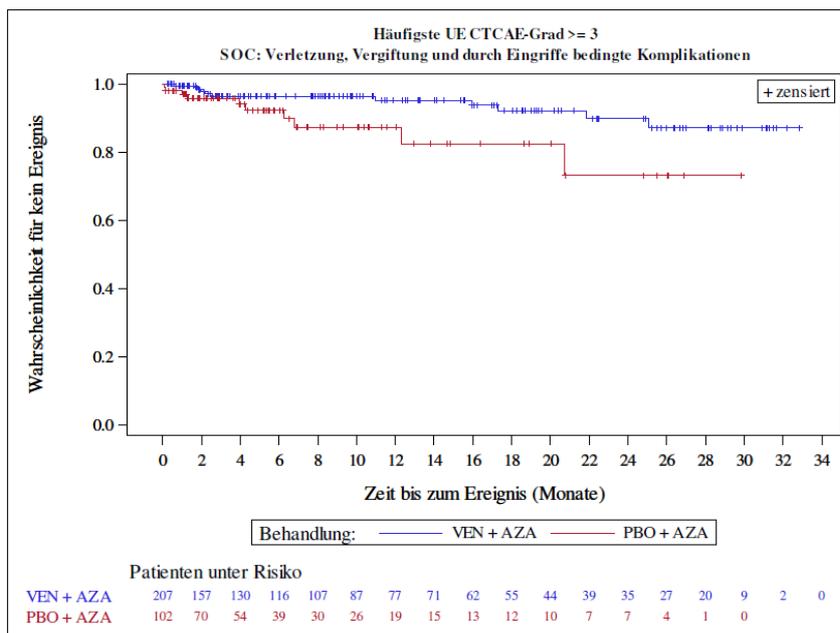


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwere UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

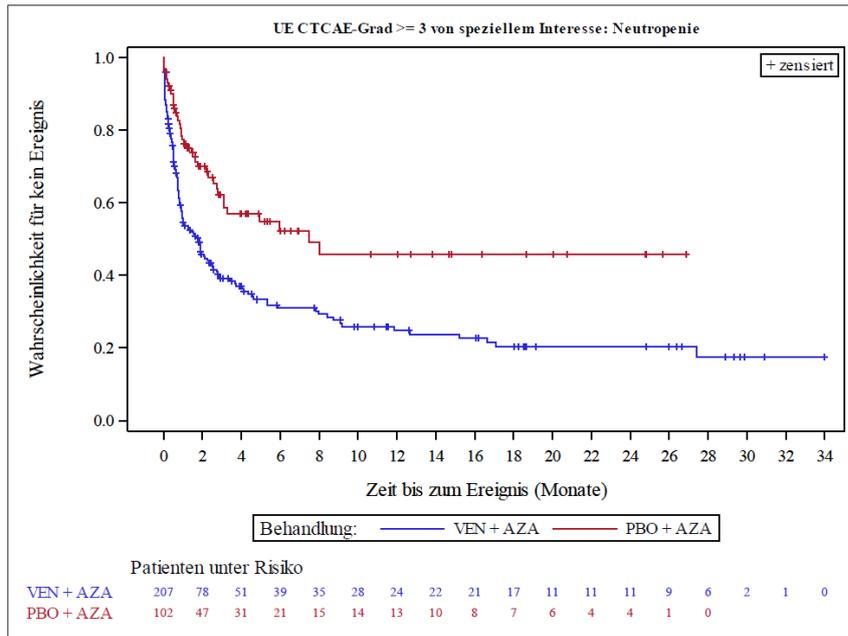


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PTs [Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Agranuloszytose, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis] schwere UEs); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)

## Anhang D Folgetherapien

Tabelle 26: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (% <sup>a</sup> )	
	Venetoclax + Azacitidin N = 210	Placebo + Azacitidin N = 103
<b>Viale-A</b>		
Gesamt	29 (13,8)	25 (24,3)
Cytarabin	12 (41,4)	11 (44,0)
Azacitidin	4 (13,8)	8 (32,0)
Decitabin	3 (10,3)	7 (28,0)
Hydroxycarbamid	4 (13,8)	6 (24,0)
Enasidenib	3 (10,3)	2 (8,0)
Aclarubicin	1 (3,4)	3 (12,0)
Daunorubicin	1 (3,4)	3 (12,0)
Venetoclax	1 (3,4)	3 (12,0)
Gilteritinib	2 (6,9)	1 (4,0)
Prüfpräparat	2 (6,9)	1 (4,0)
Kombinationen von antineoplastischen Mitteln	1 (3,4)	1 (4,0)
Dexamethason	0 (0)	2 (8,0)
Gemtuzumab	0 (0)	2 (8,0)
Mercaptopurin	1 (3,4)	1 (4,0)
basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor	1 (3,4)	0 (0)
verblindete Therapie	1 (3,4)	0 (0)
Brequinar	1 (3,4)	0 (0)
Clofarabin	0 (0)	1 (4,0)
Cyclophosphamid W/Doxorubicin	0 (0)	1 (4,0)
Desogestrel	1 (3,4)	0 (0)
Filgrastim	1 (3,4)	0 (0)
Idarubicin	1 (3,4)	0 (0)
Melphalan	0 (0)	1 (4,0)
Merestinib	1 (3,4)	0 (0)
Midostaurin	0 (0)	1 (4,0)
Sorafenib	1 (3,4)	0 (0)
Tioguanin	1 (3,4)	0 (0)
a. Eigene Berechnung für einzelne Wirkstoffe (bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation).		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Gerhard Sittig, Leukämie- und Lymphomhilfe in Thüringen und Franken e. V.	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?