

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische
Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)

Vom 2. Dezember 2021

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

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

Venetoclax

Beschluss vom: 2. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 2. Dezember 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie Viale-A:

Studiendesign: doppelblind, multizentrisch, RCT

Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Azacitidin

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 04.07.2020

relevante Teilpopulation: enger gefasste Kriterien für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie infrage kommen²

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

² Gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Röllig et al., Akute Myeloische Leukämie (AML): Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021 – Zugriff: 17.06.2021) und European Society For Medical Oncology (Heuser et al., Acute Myeloid Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up. 2020 – Zugriff: 17.06.2021)

Mortalität

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

Morbidität

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

(Fortsetzung)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
Keine verwertbaren Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)
Keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

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

(Fortsetzung)

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

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

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

ca. 560 bis 840 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Für Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischen Risiko gemäß NCCN-Klassifikation³ liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

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

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

³ NCCN Guidelines Version 2, 2016 for Acute Myeloid Leukemia

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azacitidin	56 918,68 €
Decitabin	80 622,10 €
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	
Glasdegib	158 061,55 €
Cytarabin	418,08 €
Gesamt:	158 479,63 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken