



IQWiG-Berichte – Nr. 1239

**Venetoclax**  
**(akute myeloische Leukämie) –**  
**Addendum zum Auftrag A21-82**

**Addendum**

Auftrag: A21-138  
Version: 1.0  
Stand: 12.11.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A21-82

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.10.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-138

## **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**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Selver Altin
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Katharina Wölke

**Schlagwörter**

Venetoclax, Leukämie – myeloische – akute, Nutzenbewertung, NCT02993523

**Keywords**

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang A Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation) .....	4

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Transfusionsfreiheit ( $\geq 24$  Wochen)..... 6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMA	hypomethylierende Substanz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-82 (Venetoclax – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Viale-A eingeschlossen. In der Studie wurden die prädefinierten Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit der Erythrozyten und Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten erhoben. Die Ergebnisse dieser Endpunkte wurden in den im Dossier vorgelegten Operationalisierungen aufgrund mehrerer Kritikpunkte nicht zur Nutzenbewertung herangezogen [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Analysen für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3], beauftragt:

- Auswertungen zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (24 Wochen, gemeinsame Betrachtung von Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen) auf Basis von Ereigniszeitanalysen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### Nachgereichte Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit

Die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit der Erythrozyten und Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten waren in der Studie Viale-A prädefiniert und wurden definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die  $\geq 8$  Wochen keine Transfusionen von Thrombozyten bzw. Erythrozyten erhalten haben. 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 (je nachdem, was zuerst eintrat) erreichen. Zusätzlich hat der pU im Dossier Sensitivitätsanalysen für einen Zeitraum von  $\geq 16$  und  $\geq 24$  Wochen Transfusionsunabhängigkeit vorgelegt [3].

In der Nutzenbewertung wurde beschrieben, dass eine vollständige Freiheit von Transfusionen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt wird, da Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten mit einer AML verabreicht werden [4-7]. Die vom pU im Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Ereignisraten zur Transfusionsunabhängigkeit der Erythrozyten und Transfusionsunabhängigkeit der Thrombozyten wurden für die Nutzenbewertung aufgrund folgender Kritikpunkte jedoch nicht herangezogen:

- 1) Die Auswertung über Ereignisraten ist aufgrund der vorliegenden unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauer des Endpunkts im Interventions- und Komparatorarm (8,7 Monate vs. 4,9 Monate [3]) nicht adäquat.
- 2) Die vollständige Freiheit von Transfusionen und nicht die getrennte Betrachtung der Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-Transfusionsunabhängigkeit wird als patientenrelevant eingestuft (daher wird der Endpunkt im Folgenden als Transfusionsfreiheit bezeichnet).
- 3) Aufgrund fehlender einheitlicher Kriterien zur Gabe von Transfusionen in der Studie Viale-A kann die Validität des Endpunkts nicht vollumfänglich beurteilt werden [1].

In seiner Stellungnahme [2] adressiert der pU diese Aspekte.

- Zu 1): Der pU legt Auswertungen auf Basis von Ereigniszeitanalysen über die Zeit bis zum Beginn einer erstmalig auftretenden Transfusionsfreiheit vor. Die zeitadjustierte Analyse ist in Anbetracht der erheblichen Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer des Endpunkts (8,7 Monate vs. 4,9 Monate [3]) gegenüber den Ereignisraten zu bevorzugen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Transfusionsfreiheit ( $\geq 24$  Wochen) wird als hoch eingestuft, da für diesen Endpunkt eine unterschiedliche Beobachtungsdauer mit unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen vorliegt. Die mediane Beobachtungsdauer ist zudem im Komparatorarm mit 4,9 Monaten kürzer als die zu erreichende Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (entspricht ca. 5,5 Monaten) gemäß Operationalisierung des Endpunkts. Da

sich in der Gesamtheit der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur Transfusionsfreiheit über  $\geq 8$ ,  $\geq 16$  und  $\geq 24$  Wochen ein konsistenter Effekt zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin zeigt, dieser jedoch mit einem längeren zu erreichenden Intervall der Transfusionsfreiheit kleiner wird, wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch das längere Beobachtungsintervall noch weiter erhöht wird.

- Zu 2): Zur Auswertung einer vollständigen Transfusionsfreiheit betrachtet der pU in seinen nachgereichten Analysen die Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsfreiheit gemeinsam. Diese gemeinsame Betrachtung wird als hinreichend adäquat angesehen, um eine vollständige Freiheit von Transfusionen abzubilden, da primär die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen als Bestandteil der supportiven Therapie der AML empfohlen wird [5,8,9].
- Zu 3): Der pU legt mit seiner Stellungnahme keine neuen Informationen dazu vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie Viale-A erfolgt ist. Vielmehr weist er wie bereits im Dossier darauf hin, dass Transfusionen patientenindividuell nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes gemäß der jeweiligen lokalen Leitlinien verabreicht wurden [2]. Auf Basis der Angaben des pU zur Erhebung der Transfusionsfreiheit kann die Validität des Endpunkts nach wie vor nicht hinreichend beurteilt werden, da weiterhin unklar ist, aufgrund welcher Kriterien (z. B anhand von Laborparametern und / oder Symptomen) Transfusionen verabreicht wurden. Auch Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen liegen für die Studie Viale-A nicht vor. Aus den fehlenden Kriterien zur Gabe von Transfusionen resultiert zudem die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichte Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Transfusionsfreiheit (gemeinsame Betrachtung der Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsfreiheit) wird nachfolgend dargestellt.

### **Ergebnisse**

Tabelle 1 zeigt 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, für den Endpunkt Transfusionsfreiheit ( $\geq 24$  Wochen). Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin (relevante Teilpopulation)

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>Morbidity</b>					
Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen) <sup>c</sup>	210	k. A. 74 (35,2)	103	k. A. 18 (17,5)	1,95 [1,16; 3,27]; 0,010
<p>a. Effekt und KI laut pU aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zu Stratifizierungsfaktoren</p> <p>b. p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>c. Ununterbrochene Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen zwischen dem Beginn der Studienmedikation und der letzten Gabe der Studienmedikation + 30 Tage oder Tod oder Beginn einer Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Venetoclax + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-82\\_venetoclax\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-82_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1201: Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AbbVie Deutschland. Venetoclax (Venclyxto): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/#dossier>.
4. 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>.
5. Tallman MS, Pollyea DA, Altman JK et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, 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).
7. 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).
8. 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>.
9. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115(3): 453-474. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-07-235358>.

## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

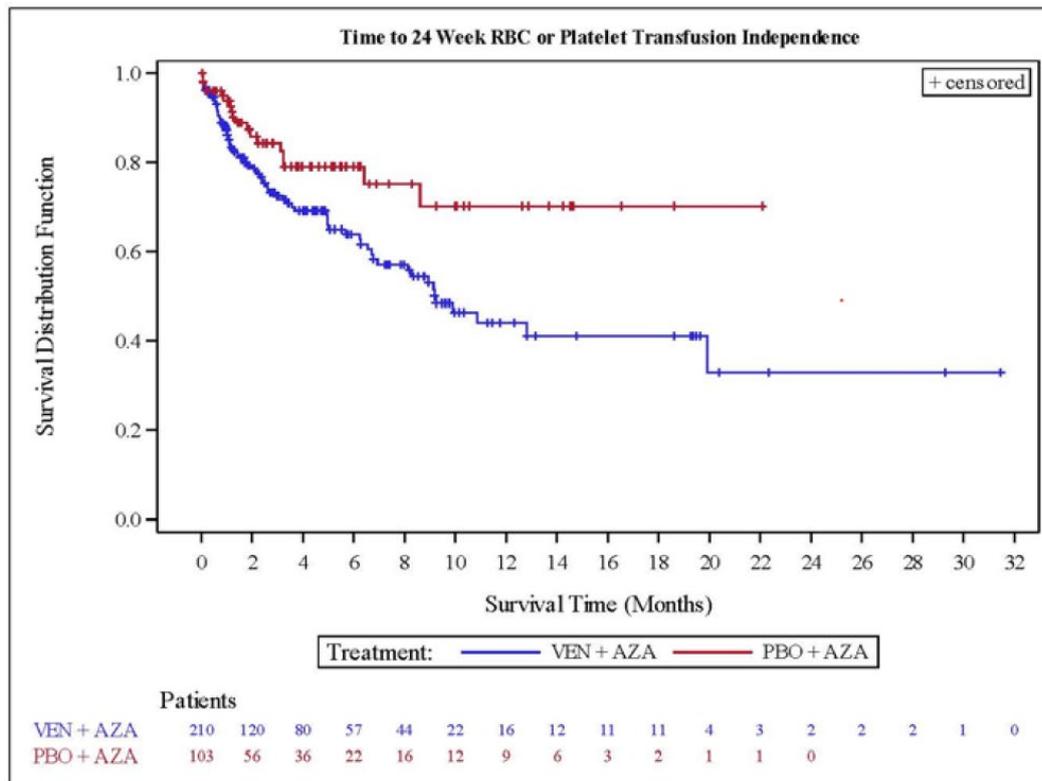


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Transfusionsfreiheit ( $\geq 24$  Wochen); Dargestellt ist die Zeit bis zum Beginn einer erstmalig auftretenden Transfusionsfreiheit (Ereignisse werden rückwirkend zu dem Zeitpunkt gezählt, ab dem die Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen begonnen hat); Studie Viale-A, 3. Datenschnitt (04.07.2020)