

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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist	Cytarabin oder Azacitidin 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 fett 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 ≥ 75 Jahre konnten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von 0–2, Patientinnen und Patienten ≥ 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 ≥ 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 ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	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 Azacitidin oder Decitabin	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<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 fett 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.