

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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 - Venetoclax

Vom 15. Juni 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Venetoclax ist der 1. Januar 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 16. Dezember 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Venetoclax zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten oder bei Erwachsenen ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Venetoclax nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto[®]) gemäß Fachinformation

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Venetoclax wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

und

- b) Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in beiden Teilanwendungsgebieten liegen die Ergebnisse der für die bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation) maßgeblichen Studien M13-982 und M14-032 vor.

Bei der pivotalen Studie M13-982 handelt es sich um eine einarmige und daher nicht kontrollierte, offene Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax über einen Zeitraum von median etwa zwei Jahren analysiert werden. Die Studie wurde an insgesamt 40 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt. Untersucht wurden insgesamt 158 Patienten mit vorbehandelter und zu einem geringen Anteil auch nicht vorbehandelter CLL. Aufgrund des Vorliegens einer 17p-Deletion stellen diese Patienten eine Hochrisiko-Population dar. Behandelt wurden die Patienten nach einer initial einschleichenden Dosierung mit kontinuierlich 400 mg Venetoclax einmal täglich, bis zur Progression der Erkrankung, intolerabler Toxizität, der Indikation für eine anderweitige Therapie oder der Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien der Studie. Die Gesamtstudienpopulation ist in eine Haupt- (107 Patienten) und eine zeitlich später eingeschlossene Sicherheitskohorte (51 Patienten) unterteilt. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien bestehen zwischen der Hauptkohorte und der Sicherheitskohorte nicht, jedoch wurde die initiale einschleichende Dosiserhöhung in der Sicherheitskohorte um eine Woche verlängert, um im Zusammenspiel mit weiteren prophylaktischen Maßnahmen das Risiko eines

Tumorlysesyndroms zu minimieren. Für die Patienten der Hauptkohorte entsprach die Dosissteigerung nicht dem Eskalationsschema gemäß späterer Zulassung. Erhoben wurden in der Studie Endpunkte des Therapieansprechens nach Kriterien der CLL-Arbeitsgruppe des National Cancer Instituts (IWCLL NCI-WG-Kriterien), darunter auch die minimale Resterkrankung (MRD); des Weiteren das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben, unerwünschte Ereignisse, Morbiditätspunkte mittels der Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums und des patientenberichteten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Verbindung mit dem Zusatzmodul CLL16. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls mittels entsprechender Skalen der beiden letztgenannten Instrumente erhoben.

In der ebenfalls einarmigen und folglich nicht randomisierten, nicht kontrollierten, offenen Phase-II-Studie M14-032 wurden US-amerikanische Patienten nach Vortherapie mit einem B-Zellrezeptor-Inhibitor (BCRi, entweder Ibrutinib (43 Patienten) oder Idelalisib (21 Patienten)) untersucht, unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation. Für diese Studie beträgt die geplante mediane Beobachtungsdauer mindestens 24 Monate. Die eingeschlossenen Patienten wurden nach analog zur Sicherheitskohorte der Studie M13-982 einschleichender Aufdosierung mit 400 mg Venetoclax täglich behandelt. Die Abbruchkriterien für Patienten in Studie M14-032 sind mit denen in Studie M13-982 ebenfalls vergleichbar. Erhoben wurden auch in dieser Studie Endpunkte des Ansprechens, das Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse sowie Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität mittels entsprechender Skalen des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-CLL16.

Da es sich bei den vorliegenden Studien zu Venetoclax um offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studien handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential für alle Endpunkte ausgegangen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine indirekten, historischen Vergleiche vorgelegt. Es kann nicht beurteilt werden inwieweit diese gegebenenfalls eine vergleichende Beurteilung von Therapieeffekten im konkreten Einzelfall ermöglicht hätten.

Eine Auswertung der Studienergebnisse in Bezug auf die von der Zulassung vorgegebenen Teilpopulationen erfolgte durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht. Da in Studie M14-032 auch Patienten eingeschlossen wurden, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufwiesen und folglich dem Teilanwendungsgebiet a) zuzuordnen sind, ist die Zuordnung einer jeweiligen Gesamtstudienpopulation zu Teilanwendungsgebiet a) bzw. b) nicht sachgerecht. Aus den vorliegenden Unterlagen ist eine Zuordnung einzelner Studienpatienten zu den beiden Teilanwendungsgebieten nicht für alle relevanten Endpunkte hinreichend zuverlässig möglich, weshalb auf eine getrennte Darstellung und Auswertung der Ergebnisse verzichtet wurde.

Mortalität

Gesamtüberleben

In beiden bewertungsrelevanten Studien wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. In Studie M13-982 waren nach 24-monatiger Beobachtung 71,6 % der Hochrisiko-Patienten nicht verstorben; in Studie M14-032 waren nach 12 Monaten 90,2 % der rezidivierenden oder refraktären Patienten nicht verstorben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie M13-982 27,2 Monate. Nach 12 Monaten wurde für 76,7 % der eingeschlossenen Patienten der Endpunkt erreicht. In Studie M14-032 zeigten 71,7 % der Patienten nach 12 Monaten kein Fortschreiten der Erkrankung und sind nicht verstorben. In dieser Studie wurde das mediane PFS aufgrund der kürzeren medianen Beobachtungsdauer noch nicht erreicht.

Der Endpunkt PFS wurde definiert als Zeit von Studieneinschluss bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression gemäß IWCLL NCI-WG-Kriterien) oder Tod, unabhängig von der Todesursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Fortschreiten der Erkrankung" erfolgte, entsprechend der Operationalisierung nach den oben genannten Responsekriterien nicht symptombezogen, sondern anhand radiografischer und laborparametrischer Befunde.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D erhoben. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Da die Studien M13-982 und M14-032 keinen Vergleichsarm haben, können keine Gruppenunterschiede zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ermittelt werden, sondern lediglich Veränderungen im zeitlichen Verlauf im Vergleich zur Baseline-Erhebung. Aus einer Validierungsstudie mit Querschnittsdaten ergibt sich ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied von 10 Punkten. Inwieweit eine solche Änderung auch für Longitudinaldaten als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied angesehen werden kann, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht diskutiert.

In Studie M13-982 zeigte sich bei den Erhebungen zu Woche 12, 24 und 36 eine Verbesserung von im Mittelwert etwa 7 Skaleneinheiten im Vergleich zum Studienbeginn, die bei den Erhebungen zu Woche 60 und 72 auf fast 10 Punkte anstieg. Für Studie M14-032 liegen nur Ergebnisse nach 36 und 48 Wochen vor. Dabei zeigte sich eine Verbesserung von 13,1 bzw. 11,3 Skaleneinheiten im Vergleich zur Baseline-Erhebung.

In beiden Studien betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten nur zu Baseline über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für die Erhebungszeitpunkte nach 12, 24, 36, 60 und 72 Wochen (M13-982) bzw. nach 36 und 48 Wochen (M14-032) bei über 70 %.

Die im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Responderanalysen zur EQ-5D VAS, ergeben in Anbetracht des einarmigen Studiendesigns, der dadurch fehlenden Vergleichsgruppe und in der Folge unklaren Bedeutung der Ergebnisse keine über die vorliegenden Auswertungen hinausgehenden Erkenntnisse und werden daher nicht weiter berücksichtigt. Zudem wurden nur Analysen zum Anteil der Patienten mit Verbesserung und nicht zum Anteil der Patienten mit Verschlechterung nachgereicht.

Symptominventarliste gemäß M. D. Anderson (MDASI)

Das MDASI ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen in den vergangenen 24 Stunden. Dabei werden sowohl die Schwere der Symptome (13 Items) als auch das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben (6 Items) auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 durch den Patienten bewertet. Hohe Werte bilden hierbei schwerere Symptome und ein höheres Maß der Beeinträchtigung ab.

Hinsichtlich der beiden Gesamtscores zu „Schwere der Symptome“ und zu „Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben“ zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten in Studie M13-982 eine Verbesserung von weniger als einem Punkt auf der jeweils 11-stufigen Skala. In der Studie M14-032 fand keine Erhebung der Symptomatik mittels des MDASI statt.

In Studie M13-982 betrug die Rücklaufquote bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten zu Baseline und zu Wochen 12 und 24 über 70 %. Bezogen auf Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote für alle Erhebungszeitpunkte bei über 70 %.

Die Aussagen zu den nachgereichten Responderanalysen zum EQ-5D VAS sind auf die Nachreichungen zu diesem Endpunkt zu übertragen.

EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei dem Fragebogen EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um ein valides Instrument zur patientenberichteten Erhebung von Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten. Das in den Studien erhobene Zusatzmodul EORTC-QLQ-CLL16 ist nicht mehr aktuell. Die Ergebnisse hierzu werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Hinsichtlich der Rücklaufquoten liegen diese in Studie M13-982 in Bezug auf alle zu Baseline eingeschlossenen Patienten für die meisten Skalen des EORTC-QLQ-C30 nur zu den Erhebungszeitpunkten nach 12 und selten nach 24 Wochen über 70 %. Für die Studie M14-032 gilt dies nur für die Baseline-Erhebung. Bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Beobachtung standen, lag die Rücklaufquote in beiden Studien und für nahezu alle Skalen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 70 %.

Für die Symptomskala „Fatigue“ wurde in Studie M13-982 zu den Erhebungszeitpunkten nach 60 und nach 72 Wochen eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline von mehr als 10 Punkten ermittelt; für das Symptom „Dyspnoe“ wurde zu Woche 12 und Woche 72 eine derartige Verbesserung erfasst.

In Studie M14-032 wurde für die Einzelsymptome „Schlaflosigkeit“ und „Appetitlosigkeit“ zur Auswertung in Woche 36 eine durchschnittliche Verbesserung im Vergleich zu Baseline von über 10 Punkten gemessen. Für die Skalen „Fatigue“ und „Schmerz“ wurde eine solche Verbesserung in Woche 36 und in Woche 48 gemessen.

Für alle weiteren Symptomskalen und Einzelsymptome wurden in beiden Studien zu keinem Erhebungszeitpunkt eine durchschnittliche Veränderung zum Baselinewert von mindestens 10 Punkten festgestellt.

Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Für die Skalen „globaler Gesundheitszustand“ und „Rollenfunktion“ wurde in Studie M13-982 zu den Erhebungszeitpunkten nach 60 und 72 Wochen eine durchschnittliche Verbesserung zu Baseline von über 10 Punkten ermittelt. Für die Skala „soziale Funktion“ wurde eine solche Verbesserung für die Wochen 24, 36, 48, 60, 72 und 84 gemessen.

In Studie M14-032 wurde für die Skala „globaler Gesundheitszustand“ zu Woche 36 eine durchschnittliche Verbesserung im Vergleich zur Baseline-Erhebung von über 10 Punkten gemessen. Für die Skala „Rollenfunktion“ wurde eine solche Verbesserung in Woche 36 und in Woche 48 ermittelt. Für die Skala „soziale Funktion“ wurde eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten zu den Wochen 36 und 60 registriert.

Für alle weiteren Funktionsskalen wurden in beiden Studien zu keinem Erhebungszeitpunkt eine durchschnittliche Veränderung zum Baselinewert von mindestens 10 Punkten festgestellt.

Bei Verlaufsdaten zu patientenberichteten Endpunkten ist bei offenen, nicht randomisierten, einarmigen Studien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dieses hohe Verzerrungspotenzial wird in der vorliegenden Bewertung für alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, MDASI und EORTC-QLQ-C30) dadurch weiter erhöht, dass die Studienärzte der Studien M13-982 und M14-032 die Teilnahme eines Patienten und damit auch die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte abbrechen konnten, falls dieser Patient unzureichend auf die Behandlung angesprochen hat, beispielsweise durch ein Fortschreiten der Erkrankung. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass eine informative Zensierung vorgenommen wurde und tendenziell gesündere Patienten mit einer besseren Prognose nachverfolgt wurden. Somit kann aus den vorliegenden Ergebnissen nur geschlussfolgert werden, dass ein Teil der Patienten seinen jeweiligen Gesundheitszustand besser oder einzelne Symptome, die Schwere der Symptome oder das Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben zu einzelnen Zeitpunkten während der Studie geringer einschätzt als zu Baseline. Inwieweit dies auf Venetoclax zurückzuführen ist und wie sich der Verlauf bei den aufgrund von Therapieabbrüchen zensierten Patienten darstellt, lässt sich nicht beurteilen. Diesbezügliche Sensitivitätsanalysen hat der pharmazeutische Unternehmer nicht vorgelegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unter Behandlung mit Venetoclax mindestens einmal auf. Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE ≥ 3 traten in Studie M13-982 bei 75,3 % der Patienten auf und in Studie M14-032 bei 82,8 % der Patienten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 57,6 % der Patienten (M13-982) bzw. 53,1 % der Patienten (M14-032) aufgezeichnet. 23,4 % der Patienten in Studie M13-982 mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studienmedikation absetzen; bei 12,0 % der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Tod. In Studie M14-032 waren bei 9,4 % der Patienten unerwünschte Ereignisse für das Absetzen der Studienmedikation ursächlich; tödliche unerwünschte Ereignisse traten bei 6,3 % der Patienten auf.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Das Tumorlysesyndrom wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Venetoclax als bedeutende Nebenwirkung identifiziert. Dabei handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung aufgrund des raschen Zerfalls großer Mengen an Tumorzellen und der damit verbundenen Freisetzung von Zellbestandteilen. In Studie M13-982 trat ein Tumorlysesyndrom bei 8 der 158 Patienten auf (5,1 %). In Studie M14-032, in der aktualisierte prophylaktische Maßnahmen durchgeführt wurden, betrug der Anteil der Patienten mit TLS 1,6 %.

Von den Fachgesellschaften wurde das Tumorlysesyndrom im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens als bedeutende aber in der klinischen Praxis in der Regel durch prophylaktische

Maßnahme und engmaschige Beobachtung des Patienten beherrschbare Nebenwirkung eingestuft.

Neutropenien

Neutropenien traten in Studie M13-982 bei 45,6 % der Patienten auf; in Studie M14-032 bei 59,4 % der Patienten.

Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns kann nicht beurteilt werden, inwieweit die aufgetretenen Neutropenien auch auf knochenmarksschädigende Vortherapien der CLL zurückzuführen sein können.

Infektionen

Infektionen, darunter auch opportunistische Infektionen traten bei einem Großteil der untersuchten Patienten in beiden Studien auf. Bei 76,6 % der Patienten in Studie M13-982 und 60,9 % der Patienten in Studie M14-032 wurde mindestens eine Infektion festgestellt.

Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der beobachteten Infektionen auf das infolge der Grunderkrankung oftmals ohnehin kompromittierte Immunsystem der Patienten zurückzuführen ist.

Sekundärmalignome

Sekundärmalignome traten während der Beobachtung im Rahmen der Studien bei 41 Patienten in Studie M13-982 (25,9 %) und 12 Patienten in Studie M14-032 (18,8 %) auf. In die Auswertung dieses Endpunkts gingen jedoch neben Malignomen, wie insbesondere der Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter-Transformation), auch Progression der Grunderkrankung, also der CLL, mit ein. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trat das bedeutsame unerwünschte Ereignis Richter-Transformation bei 15 Patienten in Studie M13-982 auf. Für Studie M14-032 wurden keine Angaben gemacht.

Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax, sowohl zur Behandlung von Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, als auch zur Behandlung von Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, liegen aus den Zulassungsstudien M13-982 und M14-032 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Aus den beschriebenen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse, insbesondere aus dem nicht-vergleichenden Studiendesign, resultieren jedoch erhebliche Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse. Zudem liegen insgesamt nur für eine jeweils geringe Anzahl an Patienten aus den verschiedenen Teilpopulationen, die von der Gesamtpopulation laut Zulassung umfasst sind, Ergebnisse vor. Für das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit Hochrisiko-Zytopenetik (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) und Versagen eines B-Zellrezeptor-Inhibitors entsprechen 41 Patienten der Zulassungspopulation; für das Teilanwendungsgebiet der Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation weniger als 32 Patienten. Für das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für Ibrutinib oder Idelalisib ungeeignet sind, ist unklar, wie viele Patienten der Studienpopulation der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass alle 140 Patienten der Studie M13-982 heranzuziehen sind, bei denen kein Versagen auf einen BCRi vorlag. Inwieweit diese

Patienten aber für einen B-Zellrezeptor-Inhibitor geeignet gewesen wären oder mit einem solchen therapiert wurden und aus einem anderen Grund als Therapieversagen die Therapie abgebrochen haben, bleibt unklar. Es kann angenommen werden, dass Patienten, die für eine Therapie mit einem B-Zellrezeptor-Inhibitor aufgrund von Komorbiditäten ungeeignet sind, eine vulnerablere Patientengruppe darstellen. Entsprechende für das Teilanwendungsgebiet relevante Patienten mit Kontraindikation gegen einen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor, beispielsweise aufgrund einer Warfarin-Therapie, der Therapie mit CYP3A-Induktoren, einer inadäquaten Blutgerinnung, aufgrund von relevanter kardiovaskulärer Erkrankung oder aktiver Infektionen wurden in der Studie M13-982 jedoch nicht untersucht. Es ist daher unklar, inwieweit die Studie M13-982 valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulation von Patienten zulässt, die für eine Therapie mit einem BCRi nicht geeignet sind.

Maßgeblich für die mangelnde Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation sind, auch unter Berücksichtigung der ungünstigen Prognose der Studienpopulation mit mehrheitlich zytogenetischem Hochrisikoprofil und der fortgeschrittenen Therapielinie der untersuchten Patienten, die fehlende Kontrollgruppe in beiden Studien, die Unklarheiten bezüglich der externen Validität der Studienpopulation für die Zielpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet und die informative Zensierung in der Nachbeobachtung bei den patientenberichteten Endpunkten. Insgesamt ist eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten somit nicht möglich.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1.2 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Venetoclax findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Studien M13-982 und M14-032. Dabei handelt es sich um offene, einarmige Phase-II-Studien, in welchen Venetoclax als Monotherapie untersucht wurde. Für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax in der Monotherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet.

Im Rahmen der erteilten bedingten Zulassung (Conditional Marketing Authorization) für Venetoclax wurde von der zuständigen European Medicines Agency auf die Notwendigkeit von Sicherheitsdaten aus einer vergleichenden, randomisierten Studie hingewiesen. Eine solche Studie wird laut Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers für die Monotherapie in der Indikation CLL allerdings nicht durchgeführt werden.

Die laufende vergleichende, randomisierte Studie MURANO, in der die Kombination Venetoclax und Rituximab untersucht wird, bzw. die Studie CLL14, in der die Kombination Venetoclax und Obinutuzumab untersucht wird, erachtet der G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation von Venetoclax als Monotherapie als nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für erforderlich, dass für die Nutzenbe-

wertung von Venetoclax weitergehende, kontrollierte Studienergebnisse zu Venetoclax in der Monotherapie vorgelegt werden.

Daher ist die Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten gerechtfertigt.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juni 2022 wird als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Venetoclax erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Venetoclax einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Venetoclax aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen wird insgesamt als adäquat erachtet. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten, unter anderem hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung allgemein, der Anzahl der Patienten in den einzelnen Therapielinien, dem Anteil der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder auch der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor nicht in Frage kommen, ist jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 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: 8. Mai 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Venetoclax soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Venetoclax kann zu einem Tumorlysesyndrom (TLS) führen. Vor Einleitung der Behandlung muss daher eine radiologische Beurteilung der Tumorlast erfolgen. Bei für ein TLS suszeptiblen Patienten sind eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung und gegebenenfalls eine intensivere Betreuung erforderlich.

Patienten, die aufgrund inadäquater Blutgerinnung, relevanter kardiovaskulärer Erkrankung oder aktiver Infektion für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten, bei denen aufgrund einer Kontraindikation gegen einen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor eine Therapie mit Venetoclax erwogen wird, muss daher zuvor eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Venetoclax	1x täglich, peroral	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Die Fachinformation von Venetoclax gibt hinsichtlich der initialen Behandlung einen 5-wöchigen Aufdosierungsplan vor. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. In den nächsten 7 Tagen beträgt die tägliche Dosis 50 mg Venetoclax, gefolgt von 7 Tagen mit 100 mg und 7 Tagen mit 200 mg Venetoclax täglich. Anschließend soll regelhaft mit 400 mg Venetoclax täglich therapiert werden.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch ² (Tabletten)
Venetoclax	10	14	14
Venetoclax	50	7	7

² Berechnung für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch ² (Tabletten)
Venetoclax	100	112	1 369

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venetoclax 10 mg, 14 St.	805,02 €	759,29 € [1,77 € ³ ; 43,96 € ⁴]
Venetoclax 50 mg, 7 St.	805,02 €	759,29 € [1,77 € ³ ; 43,96 € ⁴]
Venetoclax 100 mg, 112 St.	8 268,41 €	7 797,70 € [1,77 € ³ ; 468,94 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

4. Verfahrensablauf

Am 16. Dezember 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Mai 2017 30. Mai 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken