



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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto®) laut Zulassung vom 29. Oktober 2018 | 3 |
| 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 12 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 13 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 13 |
| 2.4 Therapiekosten | 14 |
| 3. Bürokratiekosten | 21 |
| 4. Verfahrensablauf | 22 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Venetoclax wurde am 1. Januar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. Oktober 2018 hat Venetoclax die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-

BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto®) laut Zulassung vom 29. Oktober 2018

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Zur Behandlung der CLL sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Venetoclax, Obinutuzumab, Ofatumumab, Rituximab (in Kombination mit einer Chemotherapie), Prednisolon und Prednison zugelassen. Ofatumumab ist in Deutschland jedoch nicht mehr verkehrsfähig.

Da die CLL zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zählt, sind auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Diese kommt jedoch nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage und kann nicht zu den Standardtherapien für einen Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet gezählt werden. Vorliegend wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Idelalisib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017
- Ibrutinib: Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017
- Venetoclax: Beschluss vom 15. Juni 2017
- Obinutuzumab: Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen einzuteilen.

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation können auch in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Therapieentscheidung soll dabei unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie gefällt werden. Auch eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist möglich. Unter diesen Voraussetzungen stellen Rituximab in

Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) mögliche, von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Therapieoptionen dar.

Ein Zusatznutzen von Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab) und Ibrutinib als Einzelsubstanz ist für diese Teilpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet bisher nicht belegt (siehe Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vom 21. Juli 2016, 15. September 2016 und 16. März 2017).

Für Patienten der vorliegenden Teilpopulation mit mindestens zwei Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst. Für diese Patientengruppe wurde vom G-BA gegenüber Bendamustin mit Rituximab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss von 16. März 2017).

Der G-BA hat deshalb für vorbehandelte Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist, eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Leitlinien empfehlen in dieser Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib/Rituximab.

Der G-BA hat Rahmen der Nutzenbewertung für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, sowohl für Ibrutinib als auch für Idelalisib mit Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Insbesondere bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten sich dabei klinisch relevante Vorteile. Bei den Bewertungen wurde jedoch auf Patienten abgestellt, für die eine Chemotherapie aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, der Anzahl der Vortherapien oder bestehender Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Es ist allerdings trotz der limitierten Evidenz davon auszugehen, dass auch bei Patienten, die gegenüber einer vorangegangene Chemo-Immuntherapien refraktär waren oder nur ein kurzes Rezidiv-freies Intervall zeigten, eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib mit Rituximab vorzuziehen wäre, auch wenn diese Patienten, bezogen auf Ihren Allgemeinzustand, grundsätzlich für eine erneute Chemo-Immuntherapie infrage kommen würden.

Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab bei der Primärbehandlung der CLL gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen BCRi. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen. Best-Supportive-Care ist dabei nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab versagt hat, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mit Venetoclax als Monotherapie steht eine weitere im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert auf Grundlage der Evidenz, die dem Beschluss vom 15. Juni 2017 zugrunde lag, jedoch derzeit nicht abschließend beurteilbar ist. Der Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde aufgrund der limitierten Datenbasis bis Juni 2022 befristet, verbunden mit der Auflage weitergehende Studienevidenz für Venetoclax als Monotherapie zu generieren.

Für beide Teilanwendungsgebiete wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass nur behandlungsbedürftige Patienten (bspw. mit Stadium C nach Binet) umfasst sind.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie MURANO herangezogen.

In die randomisierte, offene Phase-III-Studie wurden insgesamt 391 erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL nach iwCLL-Kriterien² eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens eine, jedoch nicht mehr als drei Vortherapien aufweisen. Zu Studienbeginn wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab zugewiesen. Die Behandlung mit der jeweiligen Kombinationstherapie erfolgte für maximal 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten. Sofern keine Progression oder Toxizitäten auftraten, war im Interventionsarm eine nachfolgende Monotherapie mit Venetoclax für insgesamt bis zu 2 Jahre möglich. Die Dosierung der eingesetzten Arzneimittel entsprach, auch was die Aufdosierung von Venetoclax anbelangt, sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG PS 0 bis 1) nach Rezidiv oder mit refraktärer Erkrankung. Eine refraktäre Erkrankung lag definitionsgemäß vor, wenn ein Patient nicht auf die Vortherapie angesprochen hat oder die Erkrankung nach weniger als 6 Monaten fortschritt. Rezidierte Patienten sprachen auf die Vorbehandlung zumindest partiell an und wiesen nach frühestens 6 Monaten eine Progression der Erkrankung auf. Eine Vortherapie mit Bendamustin war nur gestattet, wenn das Ansprechen auf die Therapie zuvor mindestens 24 Monate betrug. Patienten nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der Einschluss der Patienten in die MURANO-Studie erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Für den Nachweis des Zusatznutzens für Teilpopulation a hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Subgruppe an Patienten dargestellt, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweist und zudem auf die Vortherapie angesprochen haben (Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie). Im Interventionsarm verbleiben für die

² Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.

entsprechende Auswertung 74 Patienten, im Vergleichsarm 66 Patienten. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 63 bzw. 65 Jahren.

Primärer Studienendpunkt war das vom Studienarzt dokumentierte progressionsfreie Überleben. Der Endpunkt wurde darüber hinaus zur Interimanalyse durch ein Independent Review Committee ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, der Anteil an Patienten mit komplettem Ansprechen, das ereignisfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Behandlung. Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst, mittels des EORTC QLQ-C30 wurde die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität im Rahmen der Studie untersucht. Explorativ wurde zudem der Anteil an Patienten mit minimaler Resterkrankung erfasst. In die Analyse der Nebenwirkungen gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studientherapie oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab auftraten, je nachdem welcher Zeitraum länger war.

Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung ist die MURANO-Studie noch nicht abgeschlossen. Im Dossier wurden Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 8. Mai 2017, bzw. sofern verfügbar vom 8. Mai 2018 dargestellt.

Die Operationalisierung der CIT-Population im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation mit Rezidiv nach mehr als 12 Monate nach Chemotherapie oder 24 Monate nach Chemoimmuntherapie) wird als adäquat und für die Versorgungspraxis repräsentativ für Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, erachtet.

In Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird davon ausgegangen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für einen großen Teil der Patienten im vorliegenden Teilanwendungsgebiet die primäre Therapieoption darstellt. Grundsätzlich sind vom Teilanwendungsgebiet jedoch auch Patienten umfasst, für die andere Therapieoptionen, beispielsweise eine Therapie mit FCR, geeigneter gewesen wäre. Der G-BA geht gleichwohl davon aus, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten im vorliegenden Fall eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Eine Auswahl der Therapie durch den Studienarzt war im Rahmen der MURANO-Studie dennoch nicht möglich. Insofern wurden die weiteren Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegend nicht abgebildet.

Die Ergebnisse der MURANO-Studie können folglich nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens in der gesamten Teilpopulation a) herangezogen werden. Die Aufteilung der Population in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a1) und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (a2) ist daher sachgerecht.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben unterschied sich zwischen den Studienarmen hinsichtlich des p-Werts auf Grundlage des prä-spezifizierten Log-Rank-Tests statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR): 0,32 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,10; 1,02]; p-Wert 0,043). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen zum vorliegenden Datenschnitt vom 8. Mai 2018 noch nicht erreicht. Die Auswertung basiert auf sehr geringen Ereigniszahlen mit nur 4 Todesfällen im Interventionsarm (5,4 %) und 10 Todesfällen im Vergleichsarm (15,2%).

Aufgrund der bislang geringen Fallzahlen, die in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingingen, unter Berücksichtigung des breiten Konfidenzintervalls des Effektschätzers, der 1 mit umfasst, kann der Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens derzeit nicht quantifiziert werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt PFS ist in der Studie MURANO operationalisiert als Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der Todesursache.

Das progressionsfreie Überleben war in beiden Studienarmen statistisch signifikant unterschiedlich, zugunsten der Intervention (HR: 0,11 [95 %-KI: 0,05; 0,25]; p-Wert < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 8. Mai 2017 noch nicht erreicht; für nur 9,5 % der Patienten wurde ein Ereignis erfasst. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis 22,8 Monate.

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 in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. 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.

Visuelle Analogskala EQ-5D

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten liegen Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D vor.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores und zudem Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 7 und um ≥ 12 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Zusätzlich zu den Responderanalysen wird im Addendum des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Hinsichtlich keiner der vorgelegten Auswertungen ist der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant.

Symptomskalen EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik der Patienten wurde in der MURANO-Studie durch die Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier MMRM-Auswertungen (gemischtes Modell mit Messwiederholungen) und zusätzlich Responderanalysen vor. Vorliegend können die Responderanalysen für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 10 Punkte jedoch nicht herangezogen werden. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass ein hoher Anteil an Patienten insbesondere aus dem Interventionsarm nicht in die Auswertungen einging. Aufgrund eines Protokollfehlers wurde im Interventionsarm nur für 40,5 % der Patienten zu Studienbeginn ein Ausgangswert erhoben (Vergleichsarm 93,9 %). Hinzu kommt, dass Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung des Ausgangswerts bereits Kenntnis über die Therapiezuweisung hatten. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm waren die Ausgangswerte ferner relevant unterschiedlich.

Es scheint jedoch plausibel, dass die Teilmenge der später rekrutierten Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegt, strukturgleich mit der Kontrollgruppe ist, sodass die Ergebnisse abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer dennoch verwendet werden. In die MMRM-Auswertungen konnten höchstens Patienten mit Ausgangswert eingehen. Darüber hinaus musste für eine Berücksichtigung in der Auswertung vermutlich jeweils mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorliegen. Zudem wurde bezüglich des Ausgangswerts adjustiert. Nichtsdestotrotz verbleiben hinsichtlich der Auswertung erhebliche Unsicherheiten zu diesem Endpunkt.

Bezüglich der Mittelwertdifferenz ergab sich allein für die Diarrhö-Symptomskala ein statistisch signifikanter Unterschied, zuungunsten der Intervention (Mittelwertdifferenz (MD): 10,74 [95 %-KI: 1,37; 20,10]). Unter Berücksichtigung des Hedges g' kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass dieser Unterschied klinisch relevant ist (0,50 [95 %-KI: 0,05; 0,94]). Hinsichtlich aller weiteren Symptomskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

B-Symptome

Im Rahmen des Endpunkts B-Symptome wurden unerklärlicher Gewichtsverlust (>10 % in höchstens 6 Monaten), Nachtschweiß und unerklärbares Fieber erfasst. Die Komponenten des Endpunkts sind grundsätzlich patientenrelevant.

Zum einen wurden Patienten ausgewertet, die zu Studienbeginn mindestens ein B-Symptom aufwiesen, dass nach zwischenzeitlicher Symptombefreiheit wieder aufgetreten ist. Patienten ohne zwischenzeitliche Symptombefreiheit gingen folglich nicht in die Analyse mit ein. Für die Bewertung dieser Auswertung fehlen zudem Angaben dazu, nach welcher Zeit die Symptombefreiheit im Verlauf der Behandlung aufgetreten ist. Dieser Zeitpunkt der ersten Symptombefreiheit markiert für die Analyse den Startpunkt. Insgesamt ist unklar, inwieweit die Randomisierung für diese Auswertung aufrecht erhalten blieb.

Zum anderen wurde bei Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer entsprechenden Symptomatik untersucht. Da dies nur für einen Teil der Patienten gegeben ist (68 % vs. 64 %) können für die Gesamtpopulation keine Aussagen abgeleitet werden.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Morbidität weder Vor- noch Nachteile von Venetoclax in Kombination mit Rituximab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus & Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Die Ausführungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 treffen gleichermaßen auf die Auswertung der zugehörigen Funktionsskalen des Instruments zu. Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkung zeigte sich in den MMRM-Auswertungen weder für den globalen Gesundheitszustand, noch für eine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt kein Zusatznutzen vor.

Nebenwirkungen

Nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen hatten im Verlauf der jeweiligen Behandlung ein unerwünschtes Ereignis (100 % vs. 97,0 %).

Bei nahezu identischen Gesamtraten (37,8 % vs. 37,9 %) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax mit Rituximab hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) vor (HR 0,39 [95 %-KI: 0,20; 0,76]; p-Wert 0,005). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUEs betrug im Vergleichsarm 8,8 Monate; im Interventionsarm wurde die mediane Zeit noch nicht erreicht.

Schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad nach CTCAE von Grad ≥ 3 zeigten sich bei 79,7 % der Patienten im Interventionsarm, bzw. bei 65,2 % der Patienten im Vergleichsarm, nach median 3,1 bzw. 3,7 Monaten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Im Interventionsarm brachen 16,2 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, im Vergleichsarm 10,6 %. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen ausschließlich Vorteile der Intervention hinsichtlich der PTs (Preferred term) jeglichen Schweregrads zu Übelkeit, Erbrechen, infusionsbedingten Reaktionen, vermindertem Appetit, Dyspnoe und Ausschlag. Hinsichtlich des SOCs (System Organ Class) Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich auf Ebene der SUEs ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (HR: 0,33 [95 %-KI: 0,12; 0,94]; p-Wert 0,038).

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ausschließlich Effekte zugunsten von Venetoclax in Kombination mit Rituximab vor. Das Ausmaß der Verbesserungen wird in der Gesamtschau als moderat bewertet.

Auf Ebene der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigten sich Vorteile maßgeblich bei unerwünschten Ereignissen, die in der Versorgung als beherrschbar und hinreichend gut behandelbar angesehen werden.

In der Gesamtschau liegt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein geringer Zusatznutzen vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab liegen für die zu betrachtende Teilpopulation Ergebnisse der MURANO-Studie zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Venetoclax in Kombination mit Rituximab verlängert gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab statistisch signifikant das Gesamtüberleben, jedoch auf Grundlage bislang nur weniger Ereignisse.

Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine zu berücksichtigenden Unterschiede zwischen den Interventionen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich positive Effekte der zu bewertenden Arzneimittelkombination.

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird auf Grundlage der positiven Effekte ein geringer Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab in Teilpopulation a1) festgestellt. Es liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, insbesondere hinsichtlich einer moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesundheitszustand wird hingegen auf Basis der ausgeführten Einschränkungen als potenziell hoch eingestuft.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ist zudem zu beachten, dass die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen deutlich voneinander abweicht. Die Erhebung erfolgte in beiden Armen bis 28 Tage nach letzter Studienbehandlung, jedoch ist die Behandlungsdauer im Vergleichsarm auf 6 Zyklen á 28 Tage begrenzt, wohingegen im Interventionsarm bis zu 2 Jahre weiter behandelt werden konnte. Da nur wenige Zensierungen vor dem Behandlungsende im Vergleichsarm erfolgten, kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass eine relevante Verzerrung durch potenziell informative Zensierungen wenig wahrscheinlich ist, weshalb insgesamt das Verzerrungspotenzial bezüglich der SUE und der schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 als niedrig eingeschätzt wird. Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ist aufgrund des offenen Studiendesigns hingegen als potenziell hochverzerrt anzusehen.

Trotz der beschriebenen Limitation kann auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie MURANO insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der MURANO-Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor.

Der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der zuvor beschriebenen, pivotalen Studie MURANO herangezogen. Im Dossier wurden hierzu die Ergebnisse einer vom Unternehmer definierten

Hochrisikopopulation (Patienten mit bekannter 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, behandlungsrefraktäre Patienten und Patienten mit Rezidiv nach weniger als 12 Monaten) ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation der MURANO-Studie dargestellt.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorgelegten Datenbasis nicht möglich, da aus dem vorgelegten Vergleich von Venetoclax mit Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab keine Rückschlüsse auf Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der bewertungsgegenständlichen Teilpopulation möglich sind.

Ergänzend stellt der pharmazeutische Unternehmer einzelne Ergebnisse zum OS, PFS und zum Ansprechen aus verschiedenen Studien, in denen Ibrutinib untersucht wurde (RESONATE, RESONATE-17, CLL3002, NCT01500733, Compassionate Use Programm der Polish Adult Leukaemia Group, PCYC-1102-CA), deskriptiv den Ergebnissen zu Venetoclax mit Rituximab aus der MURANO-Studie gegenüber.

Der pharmazeutische Unternehmer nutzt hierfür allerdings keinerlei Adjustierungsverfahren und diskutiert auch nicht hinreichend die Vergleichbarkeit der jeweiligen Populationen. Die Gegenüberstellung umfasst auch nicht alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunktkategorien. Das Vorgehen ist insgesamt nicht geeignet, um für die Nutzenbewertung zu berücksichtigende, vergleichende Ergebnisse zum Nachweis eines Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren.

Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Bewertung Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax in folgendem neuem Anwendungsgebiet:

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

und

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie festgelegt, unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse einer Teilpopulation aus der Zulassungsstudie MURANO vor, in der die Kombinationen Venetoclax und Rituximab sowie Bendamustin und Rituximab verglichen wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind dazu geeignet für einen Teil der Patienten in der vorliegenden Patientengruppe einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Für Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, wird aufgrund von statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und hinsichtlich der Nebenwirkungen ein Zusatznutzen festgestellt.

Infolge der geringen Fallzahlen, die bei der Auswertung des Gesamtüberlebens berücksichtigt wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diesen Endpunkt eingeschränkt. Dennoch wird in Verbindung mit der moderaten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen insgesamt ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung der vorliegenden, einzelnen klinischen Studie in die Kategorie Hinweis eingeordnet.

Für Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen hingegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden in der vorliegenden Teilpopulation Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Best-Supportive-Care festgelegt, letzteres nur nach vorheriger Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib.

Für den Nachweis des Zusatznutzens in Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse der MURANO-Studie herangezogen. Auf Grundlage eines Vergleichs gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab kann der Zusatznutzen gegenüber den genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht bewertet werden.

Die weiteren vorgelegten Nachweise, basierend auf einem nicht-adjustierten historischen Vergleich, sind aufgrund der geringen Aussagekraft ebenfalls nicht geeignet. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe b) nicht belegt.

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind vorangegangenen Beschlüssen zu Ibrutinib und Idelalisib in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen ist als Annäherung zu verstehen.

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: 2. April 2019):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

- a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist auf 2 Jahre begrenzt.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Venetoclax | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Bendamustin + Rituximab (BR) ³ | | | | |
| Bendamustin | alle 28 Tage an Tag 1 und 2 | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁴ | | | | |
| Chlorambucil | alle 28 Tage an Tag 1 und 15 | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils | 6 Zyklen | 1 | 6 |

³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

⁴ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | an Tag 1 | | | |
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁵ | | | | |
| Fludarabin | alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3 | 6 Zyklen | 3 | 18 |
| Cyclophosphamid | alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3 | 6 Zyklen | 3 | 18 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR) | | | | |
| Ibrutinib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Bendamustin | alle 28 Tage an Tag 2 und 3 (1. Zyklus) bzw. Tag 1 und 2 (Folgezyklen) | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Venetoclax ⁷ | Woche 1: 20 mg Woche 2: | Woche 1: 20 mg Woche 2: | Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: | 365 | 14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x |

⁵ Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

⁷ Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstag e/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| | 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg | 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg | 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg | | 100 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bendamustin + Rituximab (BR) | | | | | |
| Bendamustin | 70 mg/m ² | 133 mg | 6 x 25 mg | 12 | 72 x 25 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Chlorambucil + Rituximab (ClbR) | | | | | |
| Chlorambucil | 0,5 mg/kg | 38,5 mg | 19 x 2 mg | 12 | 228 x 2 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)⁸ | | | | | |
| Fludarabin | 25 mg/m ² | 47,5 mg | 1 x 50 mg | 18 | 18 x 50 mg |
| Cyclophosphamid | 250 mg/m ² | 475 mg | 1 x 500 mg | 18 | 18 x 500 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |
| Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (IbrBR) | | | | | |
| Ibrutinib | 420 mg | 420 mg | 3 x 140 mg | 365 | 1 095 x 140 mg |
| Bendamustin | 70 mg/m ² | 133 mg | 6 x 25 mg | 12 | 72 x 25 mg |

⁸ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstag e/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Venetoclax | 10 mg, 14 TAB | 94,36 € | 1,77 € | - | 92,59 € |
| | 50 mg, 7 TAB | 219,40 € | 1,77 € | - | 217,63 € |
| | 100 mg, 112 TAB | 6.523,13 € | 1,77 € | - | 6.521,36 € |
| Rituximab | 100 mg, 2 DFL | 716,88 € | 1,77 € | 39,08 € | 676,03 € |
| | 500 mg, 1 DFL | 1.777,00 € | 1,77 € | 98,21 € | 1.677,02 € |
| Chlorambucil | 2 mg, 50 TAB | 137,42 € | 1,77 € | 68,23 € | 67,42 € |
| Fludarabin | 2 ml, 1 DFL | 118,20 € | 1,77 € | 5,09 € | 111,34 € |
| | 2 ml, 5 DFL | 546,52 € | 1,77 € | 25,41 € | 519,34 € |
| Cyclophosphamid | 500 mg, 6 DFL | 81,92 € | 1,77 € | 8,98 € | 71,17 € |
| Bendamustin | 25 mg, 5 DFL | 374,48 € | 1,77 € | 17,25 € | 355,46 € |
| Ibrutinib | 140 mg, 120 TAB | 8.516,41 € | 1,77 € | - | 8.514,64 € |
| <i>DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten</i> | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Die Anwendung von Venetoclax in Kombination mit Rituximab ist auf 2 Jahre begrenzt.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Venetoclax | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Rituximab | alle 28 Tage jeweils an Tag 1 | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Ibrutinib | | | | |
| Ibrutinib | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Idelalisib + Rituximab⁹ | | | | |
| Idelalisib | kontinuierlich, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Rituximab | einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 | 8 Zyklen | 1 | 8 |
| Best-Supportive-Care (BSC)¹⁰ | | | | |
| BSC | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Venetoclax ¹¹ | Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg | Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg | Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg | 365 | 14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x 100 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg | 6 | 3 x 100 mg 11 x 500 mg |

⁹ Dosierung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten Schema in der Studie 312-0116.

¹⁰ Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

¹¹ Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behand- lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behand- lungstag e/ Patient/ Jahr | Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ibrutinib | | | | | |
| Ibrutinib | 420 mg | 420 mg | 3 x 140 mg | 365 | 1 095 x 140 mg |
| Idelalisib + Rituximab | | | | | |
| Idelalisib | 150 mg | 300 mg | 2 x 150 mg | 365 | 730 x 150 mg |
| Rituximab | Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-8: 500 mg/m ² | Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-8: 950 mg | Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-8: 2 x 500 mg | 8 | 3 x 100 mg 15 x 500 mg |
| Best-Supportive-Care (BSC) | | | | | |
| BSC | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungs- größe | Kosten (Apotheken abgabe- preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte |
|-----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Venetoclax | 10 mg, 14 TAB | 94,36 € | 1,77 € | - | 92,59 € |
| | 50 mg, 7 TAB | 219,40 € | 1,77 € | - | 217,63 € |
| | 100 mg, 112 TAB | 6.523,13 € | 1,77 € | - | 6.521,36 € |
| Rituximab | 100 mg, 2 DFL | 716,88 € | 1,77 € | 39,08 € | 676,03 € |
| | 500 mg, 1 DFL | 1.777,00 € | 1,77 € | 98,21 € | 1.677,02 € |
| Ibrutinib | 140 mg, 120 TAB | 8.516,41 € | 1,77 € | - | 8.514,64 € |
| Idelalisib | 150 mg, 60 TAB | 4.534,74 € | 1,77 € | 255,71 € | 4.277,26 € |
| <i>DFL: Durchstechflasche; TAB: Tabletten</i> | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation

regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Packung | Behandlungstage pro Jahr | Jahreskosten pro Patient |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Rituximab | <u>HBV-Test</u> | Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹² Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹³ | | |
| | <u>Prämedikation</u> | | | |
| | Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol | 14,76 € | 6-8 | 29,52 € |
| | | 1,36 € ¹⁴ | 6-8 | 1,36 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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.

¹² GOP-Ziffer 32781.

¹³ GOP-Ziffer 32614.

¹⁴ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. August 2017, eingegangen am 16. August 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. Oktober 2017 statt.

Am 22. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. November 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Venetoclax beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 9. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. April 2019 übermittelt.

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Oktober 2017 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie |
| AG § 35a | 2. April 2019 | Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. April 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 16. April 2019 29. April 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Mai 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Mai 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken