

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Ergebniszusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
ALC	Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CLL	chronische lymphatische Leukämie
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (committee for orphan medicinal products)
CRR	komplette Remissionsrate (complete remission rate)
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CYP	Cytochrom P450
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
d. h.	das heißt
DOR	Ansprechdauer (duration of response)
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ	EuroQol
EQ-5D-5L	fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (EuroQol-5-Dimensions-5-Level)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
EU	Europäische Union
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Technologiebewertung im Gesundheitswesen (health technology assesement)
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
l	Liter
Ltd	haftungsbeschränkte Kapitalgesellschaft (limited company)
MDASI	Symptominventarliste gemäß des M. D Anderson Zentrums (M. D. Anderson Symptom Inventory)
mg	Milligramm
Mo.	Monat(e)
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n. a.	nicht verfügbar (not available)
ORR	Gesamtansprechrade (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PRR	partielle Remissionsrate
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
St.	Stück
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumorsuppressorprotein 53
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TTP	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)
TTRALC	Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (time to 50 % reduction of ALC)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
VAS	visuelle Analogskala
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Melanie Drechsler
Position:	Lead HTA & Health Outcomes
Adresse:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden
Telefon:	0611-1720-4380
Fax:	0611-1720-494380
E-Mail:	melanie.drechsler@abbvie.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Ltd
Anschrift:	AbbVie House Vanwall Road Maidenhead SL6 4UB Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	Noch nicht vergeben.

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Als hochspezifischer Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (Bcl-2) beruht die Wirkung von Venetoclax auf der gezielten und direkten pharmakologischen Beeinflussung der Bcl-2-Homöostase, durch welche die Apoptosefähigkeit einer malignen Zelle wiederhergestellt wird. Die Bcl-2-Familie besteht aus antiapoptotischen Proteinen (u. a. Bcl-2) sowie proapoptotischen Effektor- und Regulatorproteinen. Bei einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und vielen weiteren Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem Bcl-2 stark erhöht und dadurch die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt.

Vor allem dadurch, dass Wirkmechanismen bisheriger Anti-CLL-Behandlungen mit Chemotherapeutika (Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Prednisolon), Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) (Ibrutinib und Idelalisib) und Antikörpern (Obinutuzumab, Ofatumumab und Rituximab) nicht am Ende und nicht unmittelbar am Apoptoseweg ansetzen, kann deren Wirksamkeit durch eine defekte Apoptose beeinträchtigt sein. Indem Venetoclax direkt an das antiapoptotische Bcl-2 bindet, wirkt es nicht am Beginn, sondern am Ende der Apoptose-Signalkaskade. Proapoptotische Regulatorproteine werden freigesetzt und aktivieren proapoptotische Effektorproteine, was zu einem Absterben der Tumorzelle führt und damit in einer effektiven Antitumoraktivität resultiert. Durch diesen neuartigen Mechanismus ist die klinische Wirksamkeit von Venetoclax unabhängig von genetischen Aberrationen, wie bspw. eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder eine Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53). Auch nach Versagen zielgerichteter Therapien, wie bspw. durch Mutationen im B-Zell-Rezeptor-Signalweg, kann direkt die Apoptosefähigkeit der Zelle wiederhergestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (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. 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.	05. Dezember 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Nicht zutreffend. ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission (EC) zuerkannt. Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan-Drugs ausgesprochen. Mit der Entscheidung der EC zur Zulassung wurde die Stellungnahme des COMP zum Orphan-Drug-Status bestätigt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission (EC) zuerkannt. Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan-Drugs ausgesprochen. Mit der Entscheidung der EC zur Zulassung wurde die Stellungnahme des COMP zum Orphan-Drug-Status bestätigt. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Deshalb müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt werden.

In dem vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, wird anhand der besten verfügbaren Evidenz zu Hochstrisikopatienten, die eine 17p-Deletion aufweisen (Studie M13-982), und Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (R/R-CLL), bei denen eine Behandlung mit einem BCRi versagt hat (Studie M14-032), in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit bewertet.

Mortalität

Begrenzte Beobachtungszeiten und die hohe Zahl überlebender Patienten verhindern für beide laufenden Studien Aussagen zum medianen Gesamtüberleben (OS). Die OS-Raten sind vergleichbar zu denen anderer zielgerichteter Anti-CLL-Behandlungen (Kaplan-Meier-(KM)-Schätzer nach zwölf bzw. 24 Monaten (Mo.) (95 % KI): M13-982: 86,5 % (80,1 – 91,0), 71,6 % (62,8 – 78,7); M14-032: 90,2 % (79,3 – 95,5), noch kein Patient zu Mo. 24).

Morbidität

Die ORR bildet eine hohe Remissionsrate ab. Die komplette Remissionsrate (CRR) zeigt das tiefe Ansprechen unter Behandlung mit Venetoclax (M13-982: ORR (95 % KI): 77,2 % (69,9 – 83,5), CRR (95 % KI): 18,4 % (12,7 – 25,3); M14-032: ORR (95 % KI): 64,1 % (51,1 – 75,7), CRR (95 % KI): 9,4 % (3,5 – 19,3)).

Die fehlende Nachweisbarkeit einer minimalen Resterkrankung (MRD) (insgesamt 42 bzw. 16 Patienten) ist mit besten Prognosen bezüglich des PFS und OS verknüpft (Rate (95 % KI): M13-982: 26,6 % (19,9 – 34,2); M14-032: 25,0 % (15,0 – 37,4)). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) von 1,0 Mo. (Spanne: 0,5 – 4,4; M13-982) bzw. 1,6 Mo. (Spanne: 1,6 – 11,0; M14-032) spiegelt ein schnelles Ansprechen wider.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mehrere Time to Event Analysen (u. a. ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung: EFS, PFS und TTNT) zeigen übereinstimmend ein nachhaltig andauerndes Ansprechen mit langer Symptombefreiheit und wenigen Therapiewechseln. In Studie M14-032 wurden die Mediane aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht erreicht (Median in Mo. (95 % KI) / KM-Schätzer nach zwölf Mo. (95 % KI) M13-982: EFS: 27,2 (21,7 – n. a.) / 74,8 % (67,2 – 80,9), PFS: 27,2 (21,9 – n. a.) / 76,7 % (69,1 – 82,6), TTNT: 28,6 (24,9 – n. a.) / 78,2 % (70,8 – 83,9); M14-032: EFS und PFS: n. a. / 71,7 % (56,6 – 82,4), TTNT: n. a. / 85,4 % (73,8 – 92,1)).

Laut der Symptominventarliste (MDASI) in Studie M13-982 verbessern sich Symptomatik und Beeinträchtigung. Weitere Fragebögen (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und -CLL16) zeigen in beiden Studien klinisch relevante und bis zum finalen Erhebungszeitpunkt anhaltende Verbesserungen in vielen mit der Morbidität verknüpften Skalen. Verbesserungen treten oft bereits zwischen Ausgangswert und Wert zum frühesten Erhebungszeitpunkt auf: d. h. die Wirkung auf die patientenberichtete Symptomatik erfolgt schnell.

Lebensqualität

Basierend auf klinisch relevanten Verbesserungen in Skalen der Fragebögen EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 und -CLL16 lässt sich eine nachhaltig positive Wirkung auf die patientenberichtete Lebensqualität ableiten. Verbesserungen zwischen Ausgangswert und Bewertung zum jeweils frühesten Erhebungszeitpunkt unterstreichen den schnellen positiven Effekt auf die Lebensqualität.

Verträglichkeit

Venetoclax weist bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit auf.

Subgruppen

Durch keine Merkmalsausprägung wurde das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Venetoclax (Venclxyto[®]), angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen; der Zusatznutzen gilt dadurch bereits als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V). Anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität lässt sich insgesamt **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten. Ausgehend von den Ergebnissen zur Verträglichkeit ist auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen (Tabelle 1-9).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebniszusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			nicht quantifizierbar
medianes OS in Monaten (Mo.) (95 % KI)	n. a. (28,8 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Kaplan-Meier-(KM)-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	86,5 % (80,1 – 91,0)	90,2 % (79,3 – 95,5)	
KM-Schätzer nach 24 Mo. (95 % KI)	71,6 % (62,8 – 78,7)	n. a. (n. a. – n. a.)	
Morbidität			
Gesamtansprechrage (ORR)			nicht quantifizierbar
ORR zum Datenschnitt (DCO) gemäß Prüfarzt 95 % KI	122 (77,2 %) 69,9 – 83,5	41 (64,1 %) 51,1 – 75,7	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)			
Anzahl Patienten mit Gesamtansprechen zum DCO gemäß Prüfarzt	122	41	
mediane TTR in Mo. (Spanne)	1,0 (0,5 – 4,4)	1,6 (1,6 – 11,0)	
Ansprechdauer (DOR)			
Anzahl Patienten mit Gesamtansprechen zum DCO gemäß Prüfarzt	122	41	
mediane DOR in Mo. (95 % KI)	27,5 (26,5 – n. a.)	n. a. (12,0 – n. a.)	
KM-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	90,9 % (84,1 – 94,8)	88,0 % (71,2 – 95,3)	
komplette Remissionsrate (CRR)			
CRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	29 (18,4 %) 12,7 – 25,3	6 (9,4 %) 3,5 – 19,3	
partielle Remissionsrate (PRR)			
PRR zum DCO gemäß Prüfarzt 95 % KI	93 (58,9 %) 50,8 – 66,6	35 (54,7 %) 41,7 – 67,2	
minimale Resterkrankungsrate (MRD)			
MRD-negative Patienten zum DCO 95 % KI	42 (26,6 %) 19,9 – 34,2	16 (25,0 %) 15,0 – 37,4	
ereignisfreies Überleben (EFS)			
medianes EFS in Mo. (95 % KI)	27,2 (21,7 – n. a.)	n. a. (n. a. – n. a.)	
KM-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	74,8 % (67,2 – 80,9)	71,7 % (56,6 – 82,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
progressionsfreies Überleben (PFS) medianes PFS in Mo. (95 % KI) KM-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	27,2 (21,9 – n. a.) 76,7 % (69,1 – 82,6)	n. a. (n. a. – n. a.) 71,7 % (56,6 – 82,4)	nicht quantifizierbar
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) mediane TTP in Mo. (95 %-KI) KM-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	27,4 (21,9 – n. a.) 79,6 % (72,1 – 85,3)	n. a. (n. a. – n. a.) 75,3 % (59,7 – 85,6)	
Zeit bis zur 50 %igen Reduktion der ALC (TTRALC) Anzahl Patienten, die bei der Baseline-Visite eine Gesamtlymphozytenanzahl (ALC) größer als $5 \times 10^9/l$ aufwiesen und jemals eine 50 %-ige Reduktion der ALC zeigten mediane TTRALC in Wochen (Wo.) (Spanne)	125 1,1 (0,3 – 4,1)	- ^a - ^a	
Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten 95 % KI	4 (2,5 %) 0,7 – 6,4	- ^a - ^a	
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) mediane TTNT in Mo. (95 %-KI) KM-Schätzer nach 12 Mo. (95 % KI)	28,6 (24,9 – n. a.) 78,2 % (70,8 – 83,9)	n. a. (n. a. – n. a.) 85,4 % (73,8 – 92,1)	
Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums Symptomschwere Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Symptomschwere Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60 Beeinträchtigungschwere Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Beeinträchtigungschwere Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung Verbesserung Verbesserung	- ^a - ^a - ^a - ^a	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
EQ-5D-VAS Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung	Verbesserung Verbesserung	nicht quantifizierbar
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	überwiegend Verbesserung überwiegend Verbesserung	überwiegend Verbesserung überwiegend Verbesserung / keine Veränderung	
Symptomskalen des EORTC QLQ-CLL16 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung	Verbesserung überwiegend Verbesserung	
Lebensqualität			
Skalen des EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 allgemeiner Gesundheitszustand Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung	Verbesserung Verbesserung	nicht quantifizierbar
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	überwiegend Verbesserung überwiegend Verbesserung	Verbesserung überwiegend Verbesserung	
Funktionsskalen des EORTC QLQ-CLL16 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung	Verbesserung Verbesserung	
Skalen des EQ-5D-5L Gesundheitsindex-Bewertung Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 4 / 24 Gesundheitsindex-Bewertung Veränderung zwischen Ausgangswert und Wert zu Wo. 96 / 60	Verbesserung Verbesserung	Verbesserung Verbesserung	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Nutzendimension	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens
	M13-982 (N = 158)	M14-032 (N = 64)	
Verträglichkeit			
unerwünschte Ereignisse			kein zusätzlicher Schaden
unerwünschte Ereignisse (UE)	155 (98,1 %)	64 (100 %)	
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	91 (57,6 %)	34 (53,1 %)	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	118 (74,7 %)	53 (82,8 %)	
UE, die zum Therapieabbruch führten	37 (23,4 %)	6 (9,4 %)	
UE von besonderem Interesse			
Tumorlysesyndrom	8 (5,1 %)	1 (1,6 %)	
Neutropenie und febrile Neutropenie	72 (45,6 %)	38 (59,4 %)	
Infektionen	121 (76,6 %)	39 (60,9 %)	
sekundäres Malignom (ohne Nicht-Melanom-Hautkrebs)	41 (25,9 %)	12 (18,8 %)	
UE, die zum Tod führten	19 (12,0 %)	4 (6,3 %)	
a: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.			
Angabe sind Ergebnisse der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 in Form von Analysen mit einem Datenschnitt (data cut-off, DCO) vom 10.06.2016.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit den Ergebnissen aus der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 wird die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung dargelegt. Es werden sowohl Hochstrisikopatienten mit 17p-Deletion als auch R/R-CLL-Patienten nach Versagen einer Anti-CLL-Behandlung mit BCRi abgebildet. Anhand dieser Datenlage kann eine hohe Wirksamkeit einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax nachgewiesen werden:

Mortalität

Für Hochstrisikopatienten wurden unter Anti-CLL-Behandlung mit dem BCRi Ibrutinib Überlebensraten nach 26 Mo. von 70 % berichtet, sodass die Ergebnisse aus Studie M13-982 für diese Patienten mindestens auf ein vergleichbares Gesamtüberleben bei einer Behandlung mit Venetoclax hinweisen. Für Patienten, die einen Progress nach Ibrutinib erleiden, wurde mit bisherigen Therapieoptionen eine sehr kurze mediane Überlebenszeit (3,1 Monate) ermittelt. Für solche Patienten zeigen die Ergebnisse aus Studie M14-032 eine gute geschätzte Überlebensrate (90,2 %) nach zwölf Monaten.

Morbidität

Das tiefe Ansprechen mit kompletter Remission ist von Bedeutung, da hierbei Symptome gelindert werden und der klinische Verlauf bspw. durch Verringerung von Resistenzbildung, Infektionsanfälligkeit und Fatigue verbessert wird. Eine MRD-Negativität korreliert mit besserem PFS und OS, weiter wird von einer verringerten Gefahr einer Resistenzbildung ausgegangen. Hochstrisikopatienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten mit Standard-Chemo-Immuntherapien oder mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit BCRi kein oder nur eingeschränkt ein Ansprechen dieser Qualität. Die schon in der Monotherapie mit Venetoclax erreichte Ansprechtiefe verbessert nicht nur die Symptomatik, sondern gibt auch die Perspektive von sogar noch wirksameren Kombinationstherapien mit einer zeitlich definierten Therapiedauer. Dies wird in Studien momentan intensiv untersucht. Weiter konnte ein vergleichbar schnelles Ansprechen weder mit einer der intensiveren Chemo-Immuntherapieregime (wie Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab (FCR)) noch beim Einsatz von BCRi erzielt werden. Im Vergleich sind für Patienten unter Behandlung mit Venetoclax die positiven Auswirkungen des Ansprechens möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt spürbar.

Die dargestellten Time to Event Analysen deuten in beiden Studien auf eine patientenrelevante Verlängerung einer andauernden symptomfreien Phase im Vergleich zu Standard-Chemo-Immuntherapien hin. Die gezeigte geringe und wenn dann späte Notwendigkeit eines Therapiewechsels nach Behandlung mit Venetoclax ist von hoher Patientenrelevanz, da jeder Wechsel mit Stress, Aufwand und Angst verbunden ist. Insbesondere für die in den Studien eingeschlossenen Hochstrisikopatienten sind sonst kürzere Abstände zwischen unterschiedlichen Therapien die Regel. Venetoclax ermöglicht das Erreichen eines guten Allgemeinzustandes, sodass betroffene Patienten die Voraussetzungen für eine kurative Stammzelltransplantation erfüllen können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die unter Behandlung mit Venetoclax gezeigte schnelle, durch den Patienten wahrnehmbare Verbesserung von Symptomen und Beeinträchtigungen ist unmittelbar patientenrelevant. Für Patienten bewirken die schnellen Symptomlinderungen insbesondere in Bezug auf Fatigue, Schmerz, Atemnot und Schlaflosigkeit, eine schnelle Rückkehr in den Lebensalltag. Hervorzuheben ist die schnelle und konstante Verbesserung der ansonsten besonders alltagseinschränkenden Fatigue.

Lebensqualität

Venetoclax zeigte eine schnelle, durch den Patienten wahrnehmbare, klinisch relevante Verbesserung der unmittelbar patientenrelevanten Lebensqualität. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich auf eine rasch und konstant gesteigerte Lebensqualität in für Patienten wichtigen Bereichen, wie bspw. soziale Funktionalität, Rollenfunktionalität, soziale Probleme und zukünftige Gesundheit, aus. Sowohl eigenes Wohlbefinden als auch die Interaktion im privaten und beruflichen sozialen Umfeld werden nachhaltig positiv beeinflusst.

Verträglichkeit

Es ist für die Nutzendimension Verträglichkeit auf keinen zusätzlichen Schaden zu schließen.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der beiden Studien zeigen, dass eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

- ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,
- ein andauerndes Ansprechen mit langer Symptomfreiheit und wenigen Therapiewechseln erzielt,
- zu einer schnellen Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und
- eine schnelle und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität ermöglicht.

Des Weiteren lassen keine Ereignisse auf einen zusätzlichen Schaden schließen.

Somit ergibt sich für Venetoclax (Venclyxto®) im zugelassenen Anwendungsgebiet insgesamt **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung der CLL ist bis auf die allogene Stammzelltransplantation immer palliativ. Behandlungsmöglichkeiten sind vor allem für solche Patienten begrenzt, die auf eine Behandlung nicht angesprochen haben, die für eine BCRi-Behandlung nicht infrage kommen bzw. versagt haben oder die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation tragen.

Trotz der Entwicklung von zielgerichteten Therapien gibt es insbesondere bei R/R-CLL weiterhin einen hohen Bedarf an (i) hoch wirksamen Therapien, (ii) schnell wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg und (iii) gut verträglichen Therapien. Während eine Chemo-Immuntherapie mit FCR den Behandlungsstandard für körperlich gesunde, behandlungsnaive Patienten mit CLL darstellt, zeigt sie bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eine deutlich geringere Wirksamkeit und ist generell mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen wieder her, wodurch die CLL-Zellen sehr rasch absterben und es dadurch zu einer schnellen Abnahme der Tumorlast kommt. Weiter ist die Wirksamkeit durch die direkte Induktion von Apoptose unabhängig von funktionsfähigem TP53. Das heißt, dass Venetoclax seine Wirkung auch in Höchststrisikopatienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation entfalten kann. Venetoclax ist aus dem gleichen Grund auch bei Mutationen wirksam, die Resistenzen gegen andere Therapien z. B. über den B-Zell-Rezeptor-Signalweg (Ibrutinib, Idelalisib) verursachen.

Venetoclax deckt damit insbesondere den therapeutischen Bedarf bei Höchststrisikopatienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind bzw. bei R/R-CLL-Patienten, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	295 – 700
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	nicht quantifizierbar	295 – 700
Da die Ergebnisse aus den klinischen Studien für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Venetoclax (Venclyxto®) 10 mg, 14 St. $14 \times 54,24 = 759,29$ + 50 mg, 7 St. $7 \times 108,47 = 759,29$ + 100 mg, 7 St. $7 \times 108,47 = 759,29$ + 100 mg, 14 St. $14 \times 89,95 = 1.259,33$ + 100 mg, 112 St. $1.348 \times 69,62 = 93.850,89$ d. h. <u>insgesamte Arzneimittelkosten</u> von: 97.388,09 <u>plus Zusatzkosten^b</u> von: 1.215,07 – 1.655,01	<u>Arzneimittelkosten</u> von: 28.729.486,34 ($295 \times 97.388,09$) – 68.171.662,50 ($700 \times 97.388,09$) <u>und Zusatzkosten</u> von: 1. Schritt: 234.604,65 ($295 \times 100 \% \times 795,27$) – 560.805,00 ($700 \times 100 \% \times 801,15$) plus : 2. Schritt: 118.861,40 ($295 \times 50 \% \times 805,84$) – 564.088,00 ($700 \times 50 \% \times 1.611,68$) plus: 3. Schritt: 4.980,46 ($295 \times 38 \% \times 44,43$) – 33.615,35 ($700 \times 77 \% \times 62,37$) d. h. <u>insgesamte Zusatzkosten</u> : 358.446,51 – 1.158.508,35
		in der Summe: <u>98.603,16 – 99.043,10</u>	in der Summe: <u>29.087.932,85 – 69.330.170,85</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die einzelnen Zusatzkosten pro Patient wurden anteilig addiert (1. Schritt: 100 %, 2. Schritt: 50 %, 3. Schritt: 38 % – 77 %), um die hier angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu erhalten.</p> <p>Da die Ergebnisse aus den klinischen Studien für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.</p> <p>Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>29.087.932,85 – 69.330.170,85</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Erwachsene CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Venetoclax (Venclxyto [®]): 97.388,09 plus Zusatzkosten von: 1.215,07 – 1.655,01 in der Summe: <u>98.603,16</u> – <u>99.043,10</u>	<u>Arzneimittelkosten</u> von: 28.729.486,34 (295 × 97.388,09) – 68.171.662,50 (700 × 97.388,09) <u>und insgesamte Zusatzkosten von:</u> 358.446,51 – 1.158.508,35 in der Summe: <u>29.087.932,85</u> – <u>69.330.170,85</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Da die Ergebnisse aus den klinischen Studien für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.

Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>29.087.932,85 – 69.330.170,85</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. zur Behandlung erwachsener CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Nicht zutreffend. ^b			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission (EC) zuerkannt. Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan-Drugs ausgesprochen. Mit der Entscheidung der EC zur Zulassung wurde die Stellungnahme des COMP zum Orphan-Drug-Status bestätigt.</p> <p>Da die Ergebnisse aus den klinischen Studien für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) soll von einem Arzt oder einer Ärztin mit Erfahrung im Einsatz von onkologischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.

Bei Therapien, die eine rasche Abnahme der Tumorlast verursachen, sind eine Risikobewertung und eine Prophylaxe für ein Tumorlysesyndrom (TLS) notwendig. Da sich Venetoclax durch einen raschen und starken Wirkeintritt und damit deutliche und schnelle Tumorverkleinerung auszeichnet, müssen diese Maßnahmen getroffen werden. Das Risiko für TLS setzt sich aus mehreren Faktoren inklusive Komorbiditäten zusammen, die diagnostisch erfasst werden müssen. Die Risikobewertung beinhaltet die Bestimmung der Tumorlast inklusive radiografischer Untersuchungen (z. B. durch Computertomografie). Blutchemieanalysen sollten zur Bestimmung des Elektrolytstatus (Kalium, Phosphat und Calcium) und anderer Werte (Kreatinin, Harnsäure) durchgeführt werden. Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytstatus, die gegebenenfalls durch (intravenöse) Flüssigkeitsgabe sowie die Gabe von harnsäuresenkenden Arzneimitteln korrigiert werden müssen. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann für Patienten, insbesondere für solche mit einem hohen TLS-Risiko, nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine Hospitalisierung zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax nötig sein. Eine Hospitalisierung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab.

Die Behandlung mit Venetoclax sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.

Die Anfangsdosis von Venetoclax beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden fünf Wochen muss gemäß des in der Fachinformation von Venetoclax beschriebenen Aufdosierungsschemas (Dosissteigerung) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg erfolgen. Die Dosissteigerung hat den Zweck, die Tumorlast schrittweise zu reduzieren und dadurch das Risiko für ein TLS zu vermindern. Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, auftretenden Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren notwendig sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben dem TLS wurden bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt wurden, Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Daher soll während der gesamten Behandlungsdauer das komplette Blutbild überwacht werden.

Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung mit Venetoclax sowie danach bis zur Wiederherstellung des B-Zell-Reservoirs nicht verabreicht werden. Gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Aufdosierungsphase sowie die gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren sowie P-Glykoprotein- und Brustkrebsresistenz-Protein-Inhibitoren, während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Dosissteigerung, und Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Es wird bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Statin (Organo-Anion-Transporter-P1B1-Substrat) eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin wird eine genaue Überwachung der Blutgerinnung anhand des International Normalized Ratio empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann.

Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.