

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Als Monotherapie zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Erwachsenen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigen. Auch als Monotherapie zur Behandlung einer CLL bei Erwachsenen ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien (betroffene Lymphknotenregionen, Hämoglobin-Wert (Hb) und Thrombozytenzahl) und daraus resultierendes Gesamtüberleben (overall survival, OS).....	18
Tabelle 3-2: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2016.....	32
Tabelle 3-3: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der CLL und abgeleitete Patientenpopulation in der Erstlinientherapie im Jahr 2016.....	36
Tabelle 3-6: Zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation gemäß Indikation relevante Patiententeilpopulationen.....	40
Tabelle 3-7: Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation gemäß Indikation.....	41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-12: Dosierungsschema bei erstmaliger Behandlung mit Venetoclax und sich daraus ergebender Jahresverbrauch	57
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
Tabelle 3-14: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Venetoclax	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-16: Kategorisierung des Tumorlysesyndromrisikos	65
Tabelle 3-17: Kriterien eines laboratorischen Tumorlysesyndroms	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-19: Kosten zu Leistungen gemäß Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region und daraus ermittelter Bundesdurchschnitt.....	67
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittelkosten durch Prä- oder Begleitmedikation.....	68

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	69
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	74
Tabelle 3-23: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax	81
Tabelle 3-24: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten für die Behandlung mit Venetoclax	82
Tabelle 3-25: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	91
Tabelle 3-26: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung.....	92
Tabelle 3-27: Risk Management Plan	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL.....	24
Abbildung 2: Folgetherapie der CLL	25
Abbildung 3: CLL-Inzidenzrate nach Alter für das Jahr 2012 (ICD10: C91.1)	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
ALC	Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count)
Ale	Alemtuzumab
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BCRP	Brustkrebsresistenz-Protein (breast cancer resistance protein)
BenOfa	Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab
BenR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CbObi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
CbOfa	Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab
CbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Abkürzung	Bedeutung
CD19	CD19-Antigen (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 19)
CD20	CD20-Antigen (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 20)
CD23	CD23-Antigen (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 23)
CD5	CD5-Antigen (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 5)
CD79b	CD79b-Antigen (Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 79b)
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration (maximum serum concentration)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (committee for orphan medicinal products)
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine-clearance)
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrome P450, Familie 3, Subfamilie A
d. h.	das heißt
DDD	definierte Tagesdosis (defined daily dose)
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
dl	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FC	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
Ibr	Ibrutinib
IbrBR	Ibrutinib und Bendamustin in Kombination mit Rituximab
ICD10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (international classification of disease)
IdeOfa	Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
INR	international normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J.	Jahre
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Abkürzung	Bedeutung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
l	Liter
MBL	monoklonale B-Lymphozytose
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OATP	Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Progression (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PLL	B-Zell Prolymphozytenleukämie
PR	partielle Remission
PZN	Pharmazentralnummer
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
sog.	sogenannt
St.	Stück
T.	Tag(e)
Tabl.	Tablette(n)

Abkürzung	Bedeutung
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumorsuppressorprotein 53
TP53mut	Mutation im TP53-Gen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
w & w	abwartendes Verhalten (watch and wait)
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Venetoclax (Venclxyto®) wird angewendet als Monotherapie 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 (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. 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 (1). Zytogenetische Aberrationen, wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder eine Mutation im Gen des Tumorsupressorproteins 53 (TP53), sowie die Eignung für eine Behandlung mit einem BCRi bzw. ein fehlendes Ansprechen darauf, beeinflussen die Prognose von Anti-CLL-Behandlungen.

Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (sog. Orphan Drug) durch die Europäische Kommission (European Commission, EC) zuerkannt (2). Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan Drugs ausgesprochen (3). Mit der Entscheidung der EC zur Zulassung wurde die Stellungnahme des COMP zum Orphan-Drug-Status bestätigt. Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (4). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen, geregelt in § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Der Abschnitt 3.1 ist nicht auszufüllen, geregelt in Anlage II.1 zu Kapitel 5 (VerfO) (5).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 ZVT vorgelegt werden.

Obwohl für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden müssen, haben zwei Beratungsgespräche nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), beziehungsweise nach § 7, 5. Kapitel der VerfO (5), mit dem G-BA am 24. März 2016 sowie am 07. September 2016 stattgefunden (Vorgangsnummern: 2016-B-006 bzw. 2016-B-099) (6, 7). Die Inhalte der Beratungsgespräche zur ZVT sind aus obengenannten Gründen für die Nutzenbewertung von Venetoclax nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen, gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 der VerfO.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen, gemäß Anlage II.1 zu Kapitel 5 der VerfO.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitt 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclxyto[®] - Venetoclax. 2016.
2. European Commission (EC). Commission Implementing Decision relating to the designation of "4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]-methyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin-5-yloxy)-benzamide" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2012.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product - Venclxyto (EU/3/12/1080). 2016.
4. Europäisches Parlament (EP). Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 17.10.2016). 2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung – Beratungsanforderung 2016-B-006 – Venetoclax zur Behandlung der CLL. 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung – Beratungsanforderung 2016-B-099 – Venetoclax zur Behandlung der CLL. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Zusammenfassung

Die CLL ist eine indolente Neoplasie der Leukozyten und bildet eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die CLL wird durch eine massive Zunahme von reifen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz charakterisiert (1). Zunächst asymptomatisch, treten im späteren Verlauf der Krankheit unspezifische, als B-Symptome bezeichnete Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß oder Fatigue auf. Weitere Symptome sind durch die massive Zunahme der Lymphozyten bedingt. Durch Einwanderung von Lymphozyten in Lymphknoten, Milz und Leber kann es zur Vergrößerung dieser Organe kommen. Die Verdrängung anderer Blutzellen im Knochenmark kann zu einer Beeinträchtigung der normalen Hämatopoese führen und dadurch Anämien und Thrombozytopenien induzieren, während die Beeinträchtigung der Leukozytenreifung eine Immunschwäche auslösen kann (2).

Die Ätiologie ist weitestgehend unbekannt. Kontakt mit organischen Lösungsmitteln und eine entsprechende Familienanamnese konnten jedoch als Risikofaktoren für die Entstehung identifiziert werden (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung, Anlage 1, Nr. 1318) (3). Die Diagnose der CLL erfolgt nach drei Kriterien: Die Anzahl an B-Lymphozyten muss 5.000 Zellen pro μl übersteigen, die B-Lymphozyten müssen klonal identisch sein (zu erkennen an der sogenannten Leichtkettenrestriktion) und eine Kombination der Oberflächenmarker CD5, CD19, CD20 und CD23 zeigen, die mittels Durchflusszytometrie bestimmt werden kann. Typischerweise wirken CLL-Zellen im Mikroskop klein und morphologisch reif (2).

Vor allem genetische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein einer 17p-Deletion oder eine Mutation im TP53-Gen, beeinflussen die Prognose der Erkrankung, beschleunigen den Verlauf und können das Therapieansprechen reduzieren. Außerdem beeinflusst der Allgemeinzustand eines Patienten (fit, unfit, gebrechlich) den Verlauf der Erkrankung, da die Therapiemöglichkeiten dadurch eingeschränkt werden können. Die mit CLL diagnostizierten Patienten lassen sich gemäß Binet oder Rai in verschiedene Krankheitsstadien mit unterschiedlich hohem prognostiziertem Überleben einteilen (4-6).

Die Therapie der CLL nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) erfolgt erst nach dem Auftreten von Symptomen. Die Erstlinientherapie besteht in der Regel aus einer Chemo-Immuntherapie. Welche Therapie gewählt wird, richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten sowie nach dem Vorhandensein zytogenetischer Aberrationen. Bei einer stabilen oder progredienten Erkrankung wird unter Berücksichtigung der Symptome über die Einleitung einer Zweitlinientherapie entschieden. Auch bei erneutem Auftreten der Erkrankung, nachdem eine Remission durch die Erstlinientherapie erzielt wurde, wird eine Rezidivtherapie eingeleitet, sobald wieder eine Therapiebedürftigkeit des Patienten vorliegt. Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen oder die nur eine kurze Remission unter zwei bis drei Jahren erzielen (rezidierte/refraktäre CLL, R/R-CLL), haben dabei eine sehr schlechte Prognose. Auch die Auswahl der Rezidivtherapie orientiert sich am Allgemeinzustand, Zeitpunkt des Rezidivs (Früh- und Spätrezidiv) sowie an zytogenetischen Aberrationen. Behandelt wird dann mit Chemo-Immuntherapie oder einem BCRi, je nach körperlicher Verfassung konsolidiert durch eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT). Bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand kann unter anderem eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care, BSC) als Therapie angezeigt sein (2).

Klinisches Bild, Symptomatik und Krankheitsverlauf

Das klinische Bild der CLL ist ausgesprochen heterogen. So ist die CLL in den frühen Stadien häufig asymptomatisch und wird daher oft zufällig durch routinemäßige Blut- oder körperliche Untersuchungen festgestellt (2). Die auftretenden B-Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust zeigen sich meist erst in fortgeschrittenen Stadien und dann auch nur vage und unspezifisch. Im späteren Verlauf können die Symptome jedoch durch die Infiltration und Schädigung der lymphatischen Organe und anderer Organsysteme, wie der Leber, stärker und für eine CLL charakteristischer werden. So sind Lymphadenopathie sowie Spleno- und Hepatomegalien typische Begleitsymptome der späten Stadien der CLL. Außerdem kommt es durch den Befall des Knochenmarks zur Beeinträchtigung der normalen Blutbildung. In der Folge können neben Anämien und Thrombozytopenien auch Funktionsstörungen des Immunsystems wie Autoimmunphänomene, beispielsweise Immunthrombozytopenien, auftreten (2).

Risikofaktoren und Pathogenese

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CLL gelten Alter, genetische Faktoren und der Umgang mit speziellen Chemikalien, z. B. Benzol. Zwar können Patienten jeden Alters eine CLL entwickeln, jedoch ist mit zunehmendem Alter eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten, die in einem medianen Erkrankungsalter zum Diagnosezeitpunkt von 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen resultiert (Abbildung 3) (2). Eine Familienhistorie mit lymphoproliferativen Erkrankungen erhöht das Risiko außerdem deutlich. Treten in der Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades Leukämien auf, so ist das individuelle Risiko für eine CLL um das Zweifache erhöht. Bei einem Auftreten von Leukämien bei den Eltern erhöht sich das Risiko für eine CLL sogar um das 2,5-fache (7). Diese Zahlen könnten eine Unterschätzung sein, da in einer schwedischen Studie ein 8,5-faches Risiko für eine CLL beobachtet wurde, wenn in der Verwandtschaft ersten Grades Leukämien aufgetreten waren (3).

In der Pathogenese der CLL sind zwei zentrale Elemente von Bedeutung: zum einen eine entgleiste Proliferation durch gestörte Rezeptorsignalkaskaden und zum anderen ein defekter Apoptoseweg, der durch eine Überexpression Apoptose-inhibierender B-Zell-Lymphom-2-Proteine (B-cell lymphoma 2 protein, Bcl-2) gehemmt wird (2, 8). In gesunden Zellen ist die Signalkaskade des BCR dafür verantwortlich, bei Interaktion mit einem passenden Antigen ein Proliferationssignal zu generieren. Durch die dadurch ausgelöste Vermehrung der B-Zellen wird gewährleistet, dass dem Körper im Krankheitsfall ausreichend spezifische Antikörper-produzierende Zellen zur Verfügung stehen. Bei CLL-Patienten konnte eine vermehrte Expression der Gene des BCR-Signalwegs festgestellt werden. Zusätzlich wurde in CLL-Zellen für eine Reihe von Kinasen dieses Signalwegs eine Hochregulation oder konstitutive Aktivität nachgewiesen (8).

Die Reifung der B-Lymphozyten ist ein stark regulierter Prozess, in dessen Verlauf vielfache Selektionsschritte auftreten. B-Zellen, die ausselektiert werden, gehen normalerweise in den programmierten Zelltod (Apoptose) über. In einer gesunden Zelle bestimmt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen, ob eine Zelle überlebt oder in den programmierten Zelltod übergeht. Bei vielen hämatologischen Neoplasien liegt eine Überexpression von antiapoptotischen Bcl-2 als Antwort auf z. B. metabolischen Stress vor. Diese Überexpression zerstört das gesunde Gleichgewicht und verschiebt die Signale in der malignen Zelle hin zum Überleben. Die Störung in der Balance zwischen pro- und antiapoptotischen Signalen ist einer der Mechanismen, durch die maligne Zellen der Apoptose entgehen können. Bleibt die Apoptose auch unter einer Anti-CLL-Behandlung gestört, wird durch diese Mechanismen außerdem die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika begünstigt (9-16). So ist die Überexpression von Bcl-2 nicht nur mit der Tumorgenese an sich, sondern auch mit Resistenzentwicklungen gegenüber Chemotherapeutika assoziiert (16-23).

Prognose und Staging

Die Prognose beruht auf zahlreichen Faktoren, wie Stadium der Erkrankung, Patientenalter, relevante Komorbiditäten, und dem Vorhandensein zytogenetischer Aberrationen, wie zum Beispiel dem Vorliegen einer 17p-Deletion (del(17p)) oder TP53-Mutation (TP53mut).

Es existieren zwei verschiedene Stagingssysteme, die benutzt werden, um eine allgemeine Prognoseabschätzung und das mediane Gesamtüberleben vorherzusagen (4, 5). Üblicherweise wird in Europa das dreistufige Binet-Stagingssystem (Binet A, B und C) verwendet, während in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) das fünfstufige Rai-System (Rai I, Rai II, Rai III, Rai IV und Rai V) angewendet wird (24). Beide Systeme bieten eine Einschätzung in die Risikokategorien „geringes, mittleres und hohes Risiko“ (Tabelle 3-1). Die Einteilung richtet sich bei beiden Systemen nach der Anzahl der betroffenen lymphatischen Regionen und nach der Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark (verminderte Erythrozyten- und Thrombozytenanzahl). In den letzten zwei Dekaden haben die moderne Gesundheitsversorgung, eine bessere Diagnostik und gleichzeitig optimierte Anti-CLL-Behandlung zu einem längeren Gesamtüberleben von Patienten in den fortgeschrittenen und prognostisch ungünstigen Stadien beigetragen (25).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien (betroffene Lymphknotenregionen, Hämoglobin-Wert (Hb) und Thrombozytenzahl) und daraus resultierendes Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Risiko	Binet	Definition	Rai	Definition	Medianes OS
Gering	Binet A	Hb \geq 10 g/dl Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ < 3 Lymphknotenregionen	Rai 0	Lymphozytose $> 15 \times 10^9/l$	> 10 Jahre ^{a,b}
Mittel	Binet B	Hb \geq 10 g/dl Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ \geq 3 Lymphknotenregionen	Rai I	Lymphozytose und Lymphadenopathie	> 8 Jahre ^a 5 Jahre ^b
			Rai II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie mit/ohne Lymphadenopathie	
Hoch	Binet C	Hb < 10 g/dl oder Thrombozyten < $100 \times 10^9/l$	Rai III	Lymphozytose und Hb < 11 g/dl mit/ohne Lymphadenopathie/ Organomegalie	6,5 Jahre ^a 2 – 3 Jahre ^b
			Rai IV	Lymphozytose und Thrombozyten < $100 \times 10^9/l$ mit/ohne Lymphadenopathie/ Organomegalie	

Das Gesamtüberleben wurde an die Entwicklungen der letzten 30 Jahre angepasst.
a: Zahlen nach Leitlinie der Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology, ESMO) (24, 26).
b: Zahlen des Gesamtüberlebens nach CLL-Leitlinie der DGHO (2).

Da das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 72 und 75 Jahren liegt, ist mit dem Auftreten von Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes, Herz- und Atemwegserkrankungen zu rechnen (2). Um das Ausmaß der Komorbiditäten abschätzen zu können, kann die sogenannte Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale, CIRS) angewendet werden. Diese Skala erfasst die Schwere der Komorbiditäten in 14 Organsystemen. Es sind insgesamt 56 Punkte möglich (27). Ab einem CIRS-Wert von sieben gelten Patienten als „unfit“. Momentan findet diese Skala eher im Rahmen von Studien als in der täglichen onkologischen Praxis Anwendung. In einer Studie aus dem Jahr 2014 (N = 555) wurde gezeigt, dass bei Studienbeginn 53 % der Patienten mehr als eine Komorbidität aufwiesen. Außerdem wurde gezeigt, dass das mediane OS bei Patienten mit mindestens zwei Komorbiditäten signifikant verkürzt war (OS: 71,7 Monate \geq 2 Komorbiditäten im Vergleich zu 90,2 Monaten mit $<$ 2 Komorbiditäten) (28).

Ebenso können sich genetische Veränderungen, die in 82 % der CLL-Patienten detektiert wurden, unterschiedlich stark auf die Prognose auswirken (29). Die häufigste Veränderung (55 %) mit guter Prognose ist eine Deletion des langen Arms von Chromosom 13. Eine Trisomie 12 (10 – 20 %) ist mit einer mittleren Prognose verbunden. Ein Verlust des langen Arms von Chromosom 11 (18 %) sowie Veränderungen in Chromosom 14 (4 %) oder Chromosom 6 (6 %) sind Genotypen mit schlechter Prognose (24, 29).

Bei 11,5 % der Patienten in der Studie CLL8 wurde bei initialer Diagnose eine TP53-Mutation festgestellt. In mehr als der Hälfte (60 %) lag diese Mutation zusammen mit einer 17p-Deletion vor. Eine isolierte 17p-Deletion wurde lediglich bei anderthalb Prozent der nicht vorbehandelten Patienten diagnostiziert (30, 31). Patienten mit den genannten zytogenetischen Aberrationen werden als Höchstisikopatienten eingruppiert (2, 32), denn eine 17p-Deletion ist mit höheren Rezidivraten, einer Resistenz gegenüber Standard-Chemo-Immuntherapien und schnellerer Krankheitsprogression assoziiert (24, 29, 33-36). In diesen Fällen reduziert sich das mediane OS auf zwei bis fünf Jahre (24) bzw. ein bis zwei Jahre ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie (2).

Diagnose

Um die CLL von anderen lymphoproliferativen Erkrankung zu unterscheiden, beruht die Diagnose laut Leitlinie der DGHO auf den drei Faktoren Gesamtzahl, Morphologie und immunologischem Phänotyp der zirkulierenden B-Lymphozyten (2). Diese Diagnose erfolgt auf Basis des Blut- und Differenzialblutbildes, des Blutausstrichs und der Durchflusszytometrie:

- mindestens 5.000 B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut (24, 37),
- die gefundenen B-Zellen sind monoklonal, was sich durch die sogenannte Leichtkettenrestriktion zeigt,
- charakteristische Zytologie mit vorherrschend kleinen und morphologisch reif wirkenden Lymphozyten und
- die B-Zellen sind durch ihren charakteristischen Immunphänotyp, die Coexpression von CD19, CD23, CD5, CD20 und CD79b (letztere schwach exprimiert) (38), gekennzeichnet.

Differentialdiagnose

Um die CLL von der monoklonalen B-Lymphozytose (MBL) und der B-Zell Prolymphozytenleukämie (PLL) unterscheiden zu können, sollte auf Besonderheiten des Blutbildes geachtet werden.

Eine MBL liegt dann vor, wenn im Blut der betroffenen Person Zellen des CLL-Phänotyps vorliegen, aber mit einem Titer von unter 5.000 Zellen/ μl . Außerdem dürfen keine Lymphadenopathie, Organomegalie oder Zytopenie feststellbar sein. Die MBL kann sich im weiteren Verlauf mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 – 2 % pro Jahr zu einer CLL entwickeln (38).

In einem Blutausstrich eines typischen CLL-Patienten finden sich bis zu 55 % Prolymphozyten. Im Falle der PLL werden über 55 % Prolymphozyten, meist sogar mehr als 90 %, festgestellt, wodurch von der CLL differenziert werden kann (39, 40).

Therapie der Erkrankung

Die CLL ist nach derzeitigem Kenntnisstand durch Standard-Chemo-Immuntherapien sowie durch antikörperbasierte Therapien nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allo-SZT (2). Die allo-SZT stellt jedoch ein risikobehaftetes Verfahren dar, das nur bei Patienten in guter körperlicher Verfassung durchführbar ist (41-43). Nach der aktuellen Leitlinie der DGHO ist die Therapie der CLL erst im späten Stadium (Binet C) oder beim Auftreten von Symptomen indiziert (Abbildung 1). In den frühen Stadien (Binet A und B) wird die CLL nur dann therapiert, wenn

- eine Anämie oder Thrombozytopenie auftritt oder sich verschlechtert,
- eine progrediente oder symptomatische Splenomegalie oder Lymphadenopathie vorliegen,
- die Lymphozytenverdopplungszeit weniger als sechs Monate beträgt oder die Gesamtlymphozytenanzahl sich innerhalb von zwei Monaten um 50 % erhöht
- oder eine auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie oder B-Symptome auftreten (2).

Die Wahl der Therapie richtet sich nach der Komorbidität bzw. der körperlichen Verfassung, der Nierenfunktion und dem genetischen Status:

Erstlinientherapie

Für Patienten mit einer guten körperlichen Verfassung (CIRS < 6) und normaler Nierenfunktion wird als Erstlinientherapie Fludarabin in der Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) vorgeschlagen (44). Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder unkontrollierter Autoimmunhämolyse und bei Patienten über 65 Jahren wird aufgrund eines günstigeren Toxizitätsprofils Bendamustin in der Kombination mit Rituximab (BenR) empfohlen (2) (Abbildung 1).

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder ausgeprägten Komorbiditäten können für die Erstlinientherapie beispielsweise BenR oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (CbObi) oder mit Rituximab (CbR) eingesetzt werden. Die Kombination mit den CD20-Antikörpern Rituximab und Obinutuzumab verbesserte in einer Studie mit 781 Probanden (CLL11-Studie) die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) im Vergleich zur Chlorambucil-Monotherapie (45). Außerdem ist eine Therapie mit Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab (CbOfa) möglich (2). Eine Chlorambucil-Monotherapie wird aufgrund niedrigerer Remissionsraten und kürzerem PFS in der deutschen Leitlinie nicht erwähnt (2) (Abbildung 1).

Laut Leitlinie können sowohl Patienten mit einer guten körperlichen Verfassung als auch solche mit eingeschränkter Nierenfunktion oder ausgeprägten Komorbiditäten beim Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation in der Erstlinie mit Ibrutinib (Ibr) oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR) therapiert werden. Gemäß aktueller Zulassung kann Idelalisib außerdem mit Ofatumumab kombiniert werden (IdeOfa) (46). Weiter ist demnach zu beachten, dass Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab nur bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation anzuwenden ist, wenn diese außerdem für keine andere Therapie geeignet sind. Weiter ist Ibrutinib in Monotherapie gemäß aktueller Zulassung in der Erstlinie sowohl für Patienten mit als auch ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation zugelassen (47). Die Therapie mit Alemtuzumab (Ale) ist trotz Verzicht des Herstellers auf die Zulassung für die Indikation CLL über eine Off-Label-Anwendung möglich (48). Da die neuen Therapiemöglichkeiten bei diesen Hochstrisikopatienten sehr effektiv sind, wird die allo-SZT nur noch in zweiter Linie als kurative Option angewendet (2, 49) (Abbildung 1). Mit der Zulassung von Venetoclax besteht für solche Hochstrisikopatienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine zusätzliche Option einer Erstlinientherapie, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind (bspw. aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Antikoagulantien) (46, 47, 50).

Für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen. Bei dieser Patientengruppe ist eine BSC angezeigt (Abbildung 1). Die BSC kann ebenso aus antineoplastischen Medikamenten wie z. B. Steroiden, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab (in angemessener Dosierung) bestehen (2).

Folgetherapie

Eine Folgetherapie wird nach einem behandlungsbedürftigen Progress der Erkrankung oder bei Patienten mit refraktärer Erkrankung eingeleitet (Abbildung 2). Die Auswahl einer Rezidivtherapie richtet sich ebenfalls nach dem Allgemeinzustand, dem Zeitpunkt des Rezidivs (Früh- und Spätrezidiv) und dem Vorliegen zytogenetischer Aberrationen. Hierfür stehen Chemo-Immuntherapien, die BCRi (gemäß Zulassung: Ibr oder Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (IbrBR) oder IdeR oder IdeOfa) oder eine allo-SZT zur Verfügung (2, 46, 47).

Bei R/R-CLL-Patienten mit Spätrezidiv (nach mehr als zwei bis drei Jahren) kann laut Leitlinie eine erfolgreich angewandte Primärtherapie wiederholt werden (2). Zusätzlich zu Kombinationstherapien mit Fludarabin (zum Beispiel: FCR) oder Bendamustin kann dann auch bei R/R-CLL-Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutationen mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab therapiert werden (Abbildung 2). Die aktuell zugelassenen Anwendungsgebiete ermöglichen auch hier eine Anti-CLL-Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab sowie Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (46, 47). Für solche R/R-CLL-Patienten, bei denen außerdem sowohl eine Anti-CLL-Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie als auch mit einem BCRi versagt hat, steht mit der Zulassung von Venetoclax eine zusätzliche Option einer Folgetherapie ab der dritten Linie zur Verfügung. Laut Indikation steht Venetoclax außerdem für R/R-CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, bereits dann zur Verfügung, wenn diese für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind (bspw. aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Antikoagulantien) oder ein Therapieversagen zeigten (46, 47, 50).

Für Patienten mit guter körperlicher Verfassung und normaler Nierenfunktion sowie mit Frührezidiv oder einer riskanten zytogenetischen Aberration (del(17p) oder TP53mut) kann nach Abwägung der individuellen Risiken eine allo-SZT als kurativer Ansatz in Betracht gezogen werden. Zur Vorbereitung auf die Transplantation werden Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab eingesetzt (Abbildung 2). Palliativ wird in diesen Fällen mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab behandelt. Auch hier sind aufgrund der Anpassungen der Anwendungsgebiete beider BCRi gemäß Zulassung mit Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab weitere Behandlungsmodi möglich (46, 47). Bei Versagen einer Therapie mit BCRi kann außerdem laut Indikation der Erstzulassung Venetoclax in Monotherapie eingesetzt werden.

Ist bei Patienten im Frührezidiv eine Transplantation unabhängig von der körperlichen Verfassung kontraindiziert (individuelle Risiken, Spenderverfügbarkeit, CIRS > 6, Komorbiditäten), können Ibrutinib und Idelalisib in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden (gemäß Zulassung außerdem IbrBR und IdeOfa) (46, 47). Weiter besteht die Möglichkeit des Off-Label Einsatzes von Alemtuzumab (48). Beim Einsatz von Alemtuzumab ist eine erweiterte Infektionsvorsorge nötig, da es unter anderem zu Reaktivierungen des Zytomegalievirus kommen kann (Abbildung 2) (51).

Verlaufskontrolle

Asymptomatische Patienten werden in der Regel im Abstand von drei bis sechs Monaten einer klinischen Untersuchung von Lymphknoten, Leber und Milz unterzogen. Dabei sollte im Rahmen einer Blutbildanalyse auf Autoimmunzytopenien und Infektionen geachtet werden. Schnelle Lymphknotenvergrößerungen, das Vorhandensein von B-Symptomen oder eine Erhöhung der Laktat-Dehydrogenase-Werte könnten, neben einem Rezidiv der CLL, auch auf eine Transformation zum hochmalignen Lymphom (Richter-Transformation) hinweisen (2).

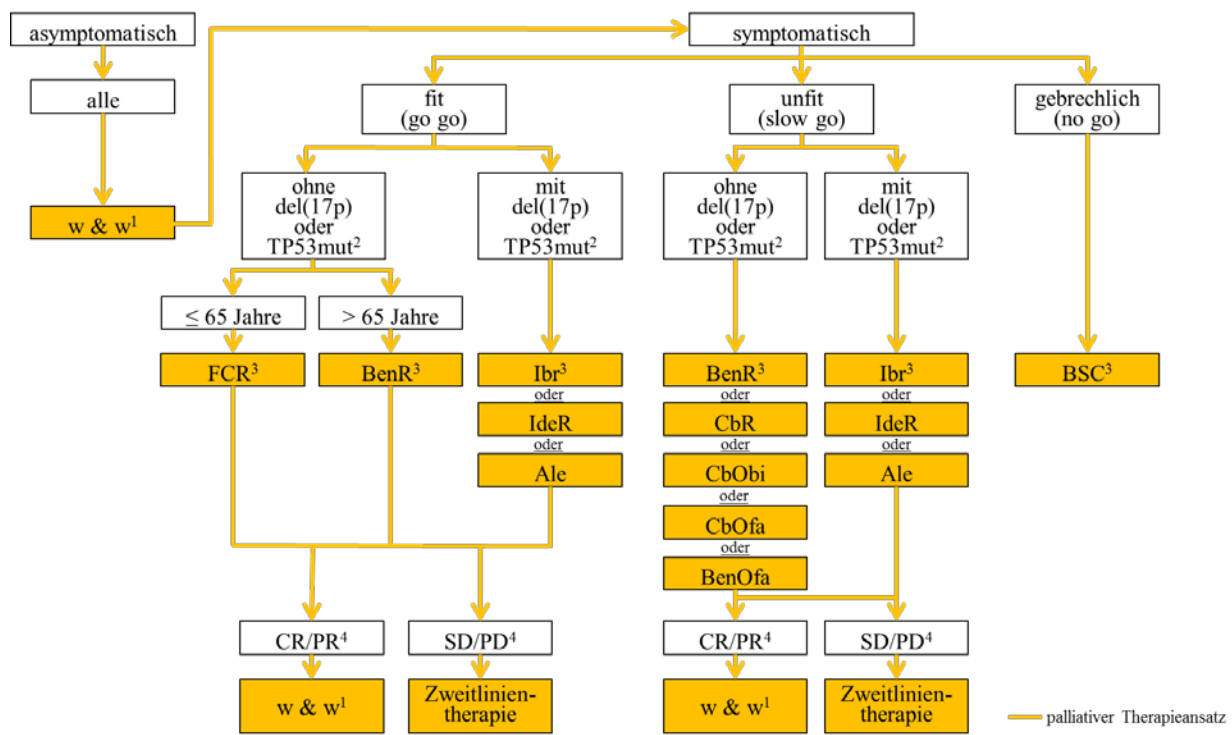


Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL

1: w & w: abwartendes Verhalten; 2: genetischer Status; 3: palliative Therapieansätze; 4: Therapieausgang

Ale: Alemtuzumab, BenOfa: Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab, BenR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab, BSC: bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care), CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, CbObi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, CR: komplette Remission, CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab, del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17, FCR: Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab, Ibr: Ibrutinib, IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab, PD: Progression (progressive disease), PR: partielle Remission, SD: stabile Erkrankung (stable disease), TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53.

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (2)

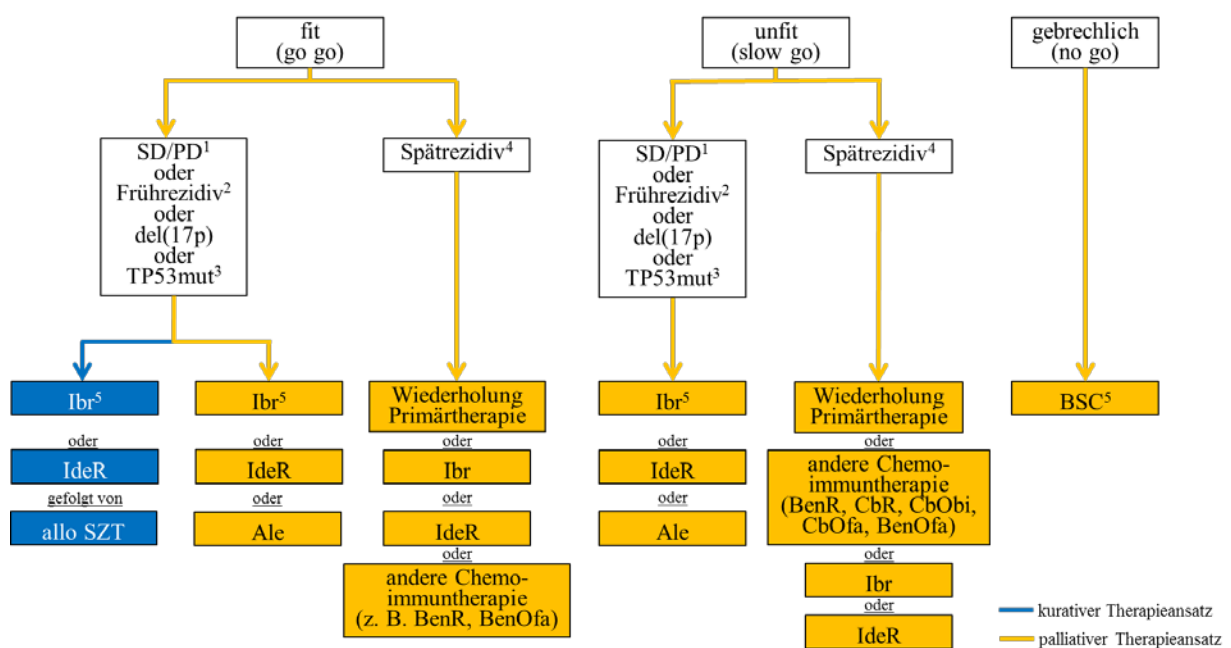


Abbildung 2: Folgetherapie der CLL

1: Therapieausgang (Erstlinie); 2: Frührezidiv innerhalb von 2 – 3 Jahren; 3: genetischer Status; 4: Spätrezidiv nach > 2 – 3 Jahren; 5: Therapieansatz

Ale: Alemtuzumab, allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation, BenOfa: Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab, BenR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab, BSC: bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care), CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, CbObi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab, del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17, Ibr: Ibrutinib, IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab, PD: Progression (progressive disease), SD: stabile Erkrankung (stable disease), TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53.

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (2)

Charakterisierung der Zielpopulation

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, wurden anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien mit Venetoclax in Monotherapie und des medizinischen Bedarfs in der Indikation CLL (siehe auch Abschnitt 3.2.2) im Rahmen der europäischen Erstzulassung als Zielpopulation charakterisiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Behandlung der CLL ist bis auf die allo-SZT 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. bei denen ein Therapieversagen mit BCRis auftrat und 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) wirksamen Therapien, (ii) schnell wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg und (iii) 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 reduzierte Wirksamkeit und ist generell mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden (30, 44, 52).

Bedarf an wirksamen Therapien

In der sogenannten CLL8-Studie, die die Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid (FC) und FCR verglichen hat, zeigten Patienten mit TP53-Mutationen nach der intensiven Chemo-Immuntherapie mit FCR im Vergleich zur Gesamtheit des FCR-Arms der Studie eine niedrigere Rate an kompletten Remissionen (5 % im Vergleich zu 44 %) sowie ein geringeres Gesamtüberleben (38 % im Vergleich zu 87 %) (44). Subgruppenanalysen innerhalb des FCR-Arms zeigten für Patienten mit einer TP53-Mutation sowohl ein kürzeres progressionsfreies Überleben (15,4 Monate (TP53mut) im Vergleich zu 59 Monaten (TP53-Wildtyp)), als auch ein kürzeres medianes Gesamtüberleben (42,2 Monate (TP53mut); der Median wurde in der Subgruppe ohne TP53-Mutation (d. h. TP53-Wildtyp) zum Auswertungszeitpunkt nicht erreicht) (30).

Da Patienten mit primärer 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder jene, die diese Veränderungen während der Therapie erworben haben, eine schlechte Prognose haben, werden sie als Höchststrisikopatienten bezeichnet (30, 53, 54). Zwar zeigen die neuen zielgerichteten Therapien in dieser Population von Höchststrisikopatienten eine erhöhte Wirksamkeit, nichtsdestotrotz fehlen effektive, schnell wirksame und verträgliche Behandlungsoptionen, durch die eine komplette Remission (complete remission, CR) und möglichst vollständige Eliminierung der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease-(MRD)-Negativität ≤ 1 CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten) erreicht werden können (46, 47, 55, 56).

In einer Phase-II-Studie mit Ibrutinib erreichten nur drei von 144 R/R-CLL-Patienten mit del(17p) (2 %) eine CR (55). Auch Idelalisib in Kombination mit Rituximab demonstrierte nur eine begrenzte Wirksamkeit bei Höchststrisiko-CLL-Patienten. Bei R/R-CLL-Patienten (n = 46 mit del(17p) und/oder TP53mut) konnte durch Idelalisib in Kombination mit Rituximab im Gegensatz zu behandlungsnaiven Patienten in keinem Fall eine CR erzielt werden, obwohl mit dieser Therapie in behandlungsnaiven Patienten eine CR möglich war (drei von neun Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut zeigten eine CR) (55, 57). Eine MRD-Negativität konnte weder in Studien mit Ibrutinib noch mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab gezeigt werden. Die MRD-Negativität ist mit einem verbesserten PFS und OS assoziiert, woraus sich in Zukunft die Möglichkeit ergeben könnte, die Behandlung zu beenden und Patienten danach weiter zu beobachten (abwartendes Verhalten, watch & wait, w & w). Um eine MRD-Negativität zu erreichen, mussten bislang sehr intensive Therapieprotokolle wie z. B. FCR eingesetzt werden, was mit erheblicher Toxizität verbunden war. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an verträglichen Alternativen, die aber trotzdem qualitativ hochwertige Remissionen und MRD-Negativität erzielen können (46, 47, 58-61).

Bedarf an schnellen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg

Eine schnelle Wirksamkeit der Therapie und eine lange Remissionsdauer, d. h. ein lang anhaltender Therapieerfolg, sind weitere Anforderungen, die über die vorhandenen derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der CLL hinaus bestehen.

In einer Phase-II-Studie mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab in Höchststrisikopatienten (N = 40) wurde eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 5,72 Monaten festgestellt. In einer offenen Studie mit Ibrutinib in R/R-CLL-Patienten (N = 51) war die Ansprechdauer 3,9 – 24,2 Monate (47, 56). Die Zeit, um eine CR zu erreichen, kann aber beträchtlich länger sein, wie eine Studie mit Ibrutinib als Monotherapie bei behandlungsnaiven CLL-Patienten und R/R-CLL-Patienten (N = 132) aufzeigte (mediane Zeit bis zur CR = 21,2 Monate (Spanne: 4,6 – 42,5 Monate)) (62).

Bedarf an verträglichen Therapien

Ein großer therapeutischer Bedarf besteht für Patienten, die die verfügbaren Therapien aufgrund von Nebenwirkungen, Arzneimittelwechselwirkungen und weiteren Kontraindikationen nicht vertragen.

Idelalisib ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte an schwerwiegenden allergischen Reaktionen und wurde mit schwerwiegenden bzw. sogar tödlichen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, schwerer Diarrhö, Kolitis, Pneumonitis und intestinaler Perforation in Verbindung gebracht. Aus diesen Gründen zeigt die Fachinformation von Idelalisib in den USA eine Black-Box-Warnung (46, 63, 64). Aufgrund erhöhter Blutungsneigung wird Ibrutinib nicht in Kombination mit Antithrombozyten- oder Antikoagulationstherapien wie Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-E- und Fischölpräparaten empfohlen (47).

Therapeutischer Ansatz von Venetoclax

Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen wieder her, wodurch es zu einer raschen Abnahme dieser Zellen kommt. In einer Studie zur Anti-CLL-Monotherapie mit Venetoclax wurde bei den meisten Patienten mit einer Lymphozytose bereits innerhalb von etwas mehr als einer Woche eine Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC) um mindestens 50 % festgestellt (65). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen lag in dieser Studie – deren aktuellsten Ergebnisse ausführlich in Modul 4 beschrieben werden – bei der Behandlung von Höchstisikopatienten mit Venetoclax im Bereich von unter vier Wochen. Eine schnelle Reduktion der Lymphozyten und ein schnelles Gesamtansprechen könnten einer Anpassung des Tumors an den Selektionsdruck entgegenwirken und damit die Entwicklung von aggressiveren Subklonen durch klonale Evolution verhindern (66).

Weiter zeigen präklinische Daten, dass die Wirksamkeit durch die unmittelbare Wechselwirkung mit Bcl-2 und der damit verbundenen direkten Induktion von Apoptose unabhängig von funktionsfähigem TP53 ist (vgl. Modul 2, Abschnitt 2.1.2); das heißt Venetoclax kann seine Wirkung auch in Höchstisikopatienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutationen entfalten (67). Venetoclax ist aus dem gleichen Grund auch bei Mutationen wirksam, die Resistenzen gegen andere Therapien z. B. über den BCR-Signalweg (Ibrutinib, Idelalisib) verursachen. Im Zulassungsprozess wurde Venetoclax daher von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) als bahnbrechende, da vom Wirkmechanismus neuartige Behandlung (breakthrough therapy), eingestuft (68) und beschleunigt für den US-amerikanischen Markt zugelassen (69). Venetoclax deckt damit insbesondere den therapeutischen Bedarf bei CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind bzw. darauf nicht angesprochen haben (70).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Inzidenz der CLL-Erkrankung in Deutschland

Die CLL ist die häufigste Form der Leukämien in der westlichen Welt (71). Das Robert-Koch-Institut (RKI) prognostizierte für die Inzidenz aller Leukämiearten (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (international classification of disease revision 10, ICD10) C91-95) für das Jahr 2016 7.800 Neuerkrankungen bei Männern und 5.900 Neuerkrankungen bei Frauen in Deutschland (72). Aufgrund einer unscharfen Abgrenzung zur übergeordneten Kategorie der NHL (C82-C85) sind veröffentlichte Zahlen zur CLL (C91.1) jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Gemäß DGHO liegt das mediane Alter bei der Erstdiagnose für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren. Die Inzidenzrate der CLL erhöht sich mit steigendem Alter (Abbildung 3) (2).

In Europa identifizierte das HAEMACARE-Projekt, ein europäisches Krebsregister, im Zeitraum 2000 bis 2002 insgesamt 11.019 Fälle von CLL und berichtete von einer gepoolten altersangepassten Inzidenzrate von 3,79 pro 100.000 (73). Das RKI schätzt den Anteil von CLL-Erkrankungen aller Leukämieerkrankungen bei Männern auf 40 % und bei Frauen auf 36 %, daraus resultieren 3.081 bzw. 2.151 Neuerkrankungen mit einer Gesamtinzidenz der CLL von 5.232 CLL-Fällen im Jahr 2016 (72). Bei einer Gesamtbevölkerung von 81.579.000 (zum 31.12.2016 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) ergibt sich für Deutschland im Jahr 2016 eine rohe Inzidenzrate von 6,4 pro 100.000 (74).

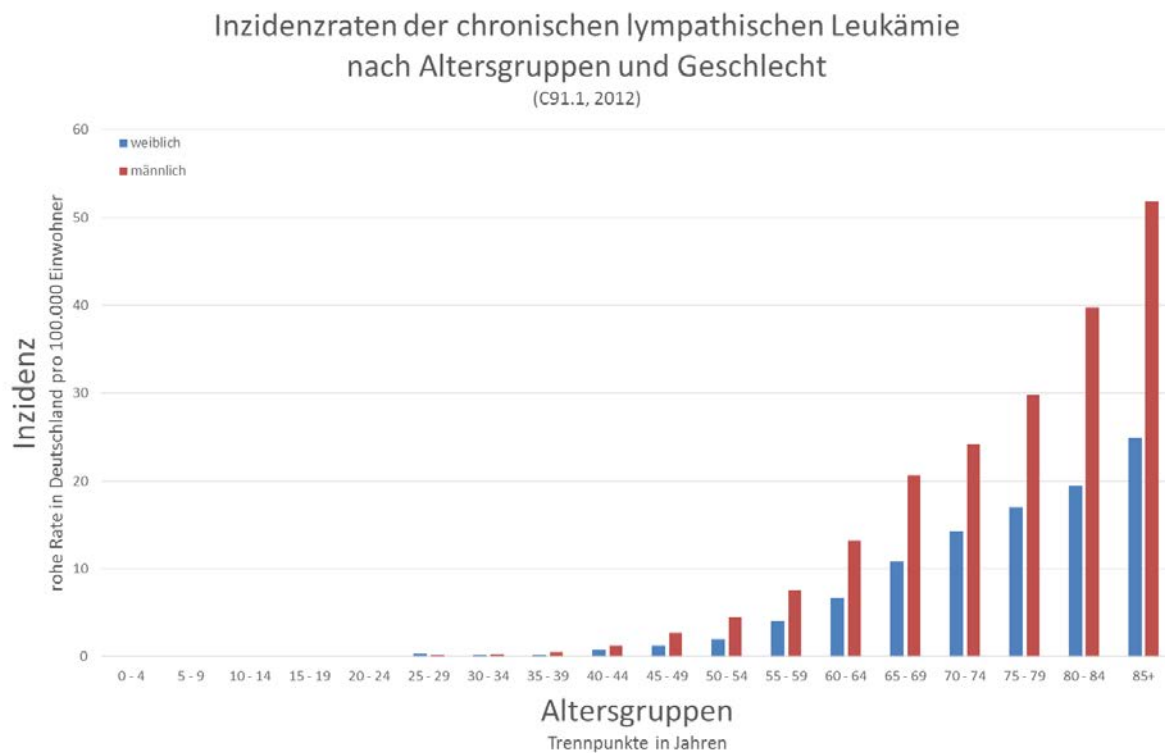


Abbildung 3: CLL-Inzidenzrate nach Alter für das Jahr 2012 (ICD10: C91.1)

Quelle: RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten (72)

Prävalenz der CLL-Erkrankung in Deutschland

Das Orphanet-Register schätzt die Gesamtprävalenz für CLL in Europa aktuell auf 2,7 Fälle pro 10.000 Einwohner (75). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schätzt diese Zahlen als zu niedrig und nicht auf Deutschland übertragbar ein (76). Auf deutschen Krankenkassendaten basierende Berechnungen für die Zeiträume 2000, beziehungsweise 2007/2008, legen Prävalenzen von 4,53 beziehungsweise 4,95 pro 10.000 Personen zugrunde (77, 78). Aus diesen Prävalenzraten und einer Gesamtbevölkerungszahl von 81.579.000 (zum 31.12.2016 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) ergibt sich für das Jahr 2016 eine CLL-Patientenpopulation von 36.955 – 40.382 (74).

Aus einem weiteren epidemiologischen Modell, welches Inzidenzzahlen und Überleben in Abhängigkeit des Binet-Stadiums zur Berechnung der aktuellen Prävalenz kombiniert, ergibt sich für das Jahr 2016 eine Gesamtzahl von 38.334 CLL-Patienten (Berechnung siehe Tabelle 3-2). Auf Basis von Daten aus einer repräsentativen Umfrage in 817 deutschen CLL-behandelnden Zentren wird dabei mit einer Verteilung der Binet-Stadien bei Diagnose von je rund 44 % Binet A, 33 % Binet B und 22 % Binet C gerechnet (79, 80). Weiter werden Gesamtüberlebenszeiten von zehn Jahren (Binet A), fünf Jahren (Binet B) und drei Jahren (Binet C) angenommen (vgl. Tabelle 3-1). Diese Prävalenzberechnung ergibt somit eine Patientenzahl im mittleren Bereich der oben angeführten, aus publizierten Prävalenzraten ermittelten Spanne, von 36.955 – 40.382 Patienten und unterstreicht deren bestehende Gültigkeit für das Jahr 2016.

Tabelle 3-2: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2016

CLL-Inzidenz gemäß des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI												
Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 ^a	2014 ^a	2015 ^a	2016 ^b	Summen
Fallzahlen CLL (C91.1)	4.874	4.790	4.782	4.981	4.794	5.102	4.829	5.000	5.000	5.000	5.232	
Anteilige CLL-Inzidenz gemäß Modellberechnung (Fallzahlen)^c												
Binet A (44 %)	10 Jahre Gesamtüberleben (overall survival, OS)											
	2.145	2.108	2.104	2.192	2.109	2.245	2.125	2.200	2.200	2.200	2.302	23.929
Binet B (33 %)							5 Jahre OS					
							1.684	1.594	1.650	1.650	1.650	1.727
Binet C (22 %)							3 Jahre OS					
							1.100	1.100	1.100	1.151	4.451	
CLL-Prävalenz 2016 gemäß Modellberechnung (Fallzahl)												
Gesamt												38.334
<p>a: Für die Jahre 2013 – 2015 wird eine stabile Fallzahl pro Jahr von 5.000 CLL-Neuerkrankungen angenommen.</p> <p>b: Die Fallzahlen für 2016 basieren auf Prognosen des Robert-Koch-Instituts (RKI).</p> <p>c: Es werden anhand der Verteilung der Binet-Stadien anteilige Fallzahlen (Inzidenz) für die Jahre 2006 – 2016 berechnet. Diese Fallzahlen werden abhängig von dem zu erwartenden Gesamtüberleben zur Berechnung der Prävalenz im Jahr 2016 summiert.</p> <p>Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen gerundet dargestellt.</p> <p>Quellen: RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten und weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (72, 79-81)</p>												

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In den kommenden fünf Jahren sind auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung (13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung die in Tabelle 3-3 dargestellten Änderungen zu erwarten (74).

Tabelle 3-3: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021

Jahr	Bevölkerung (gesamt) ^a	Gesamtbevölkerung (je 10.000)		Ermittelte Patientenzahl	
		Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz
2016	81.579.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	36.955 – 40.382	5.232 ^c
2017	81.757.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	37.036 – 40.470	5.243
2018	81.879.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	37.091 – 40.530	5.251
2019	81.945.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	37.121 – 40.563	5.255
2020	81.953.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	37.125 – 40.567	5.256
2021	81.902.000	4,53 – 4,95	0,64 ^b	37.102 – 40.541	5.253

a: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung).
b: Die rohe Inzidenzrate je 10.000 (gerundeter Wert) berechnet sich aus der Prognose der Inzidenz-Fallzahlen im Jahr 2016 (Inzidenz (je 10.000) = Inzidenz (Patientenzahl) × 10.000 / Bevölkerung (gesamt)).
c: Die Fallzahl für 2016 basiert auf Prognosen des Robert-Koch-Instituts (RKI).
Die Berechnungen 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.
Quellen: Datensätze des statistischen Bundesamt und des RKI und weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (72, 74, 77, 78)

Es werden gemäß RKI und auch DGHO relativ konstante Neuerkrankungsraten erwartet (2, 72). Gleichzeitig wird eine Vergrößerung der CLL-Population aufgrund der Alterung der Bevölkerung durch das IQWiG in einer Nutzenbewertung von Ibrutinib als nachvollziehbar eingestuft (76). Es ist weiter zu beachten, dass die Prävalenz durch die Erfolge neuer palliativer Behandlungsstrategien und besserer Überlebenschancen für Hochrisikopatienten vermutlich ansteigen wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Venetoclax angewendet als Monotherapie 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 (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. 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.	340 – 808	295 – 700
a: Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt, in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 dargestellt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Derzeitiger Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung

Der Anteil der GKV-Versicherten beträgt 70.728.398 (Jahresdurchschnitt 2015) von 81.579.000 (Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2016 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) (74). Die folgenden Berechnungen zur Anzahl der GKV-Patienten beruhen auf dem entsprechenden Prozentsatz an der Gesamtbevölkerung von 86,70 %.

Anteil der Patienten in Erstlinientherapie

Der Anteil der Patienten mit Erstlinientherapie setzt sich zusammen aus neudiagnostizierten und bestehenden CLL-Patienten, die sofort oder nach w & w in ein erstes Therapieregime übergehen. Die Anzahl aller bestehenden und neudiagnostizierten CLL-Patienten wird durch die Prävalenz im Jahr 2016 von 36.955 – 40.382 widergespiegelt (Tabelle 3-5).

Die Anzahl aller neudiagnostizierten CLL-Patienten wird durch die Inzidenz im Jahr 2016 von 5.232 Patienten widergespiegelt (Tabelle 3-5). Gemäß einer repräsentativen Umfrage in 817 deutschen CLL-behandelnden Zentren im Jahr 2011 werden bei Diagnose 4 % der Patienten im Binet-Stadium A, 45 % der Patienten im Binet-Stadium B, sowie 86 % der Patienten im Binet-Stadium C ohne w & w behandelt (79, 80). Zusammen mit den Angaben zur Verteilung der Binet-Stadien (44 % Binet A, 33 % Binet B, 22 % Binet C, 1 % unbekannt) im erfassten Patientenkollektiv ergibt sich ein Patientenanteil von 35,53 %, der bei initialer Diagnose eine Erstlinientherapie erhält ($44 \% \times 4 \% + 33 \% \times 45 \% + 22 \% \times 86 \%$). Wird berücksichtigt, dass gemäß Leitlinie der DGHO eine Anti-CLL-Behandlung bei diagnostiziertem Binet-Stadium C bei 100 % der Patienten indiziert ist, ergibt sich für die obere Grenze der Spanne ein Patientenanteil an der Gesamtheit der neudiagnostizierten CLL-Patienten von 38,61 % ($44 \% \times 4 \% + 33 \% \times 45 \% + 22 \% \times 100 \%$). Basierend auf der berücksichtigten Inzidenz von 5.232 ergibt sich eine Spanne von 1.859 – 2.020 Patienten (35,53 % – 38,61 % von 5.232), die nach initialer Diagnose sofort eine Erstlinientherapie erhalten (Tabelle 3-5).

Da in der Prävalenz auch die neudiagnostizierten Patienten enthalten sind, wird zur Berechnung der Anzahl der bestehenden CLL-Patienten die Inzidenz im Jahr 2016 (5.232 Patienten) von der Prävalenz abgezogen. Es ergibt sich eine Anzahl an bestehenden CLL-Patienten von 31.723 – 35.150 (Tabelle 3-5). Laut Dighiero et al. 1998 liegt der Anteil der bei zurückliegender Erstdiagnose, nicht vorbehandelten und nach längerem w & w in ein erstes Therapieregime übergehenden Patienten an der Gesamtheit der bestehenden CLL-Patienten bei 4,5 % (82). Obwohl diese Angabe vom IQWiG als nicht nachvollziehbar bewertet wurde, fand sie in den weiteren Berechnungen in einer Nutzenbewertung von Ibrutinib Anwendung (76). Da keine alternativen Quellen identifiziert werden konnten und eine plausible Angabe zur Unsicherheit nicht möglich ist, wird diese Angabe im Folgenden unverändert zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Erstlinie herangezogen. Basierend auf der Anzahl von 31.723 – 35.150 bestehenden CLL-Patienten ergibt sich eine Spanne von 1.428 – 1.582 Patienten, die nicht vorbehandelt und nach längerem w & w in ein erstes Therapieregime übergehen (Tabelle 3-5).

In der Summe liegt damit die Zahl der CLL-Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten bei 3.286 – 3.602 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz der CLL und abgeleitete Patientenpopulation in der Erstlinientherapie im Jahr 2016

Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der Patienten in der Population (Spanne) ^a
neuerkrankte und bestehende CLL-Patienten (Prävalenz 2016)	36.955 – 40.382
neuerkrankte CLL-Patienten (Inzidenz 2016)	5.232
davon Patienten mit Behandlungsbedürftigkeit bei Erstdiagnose (35,5 % – 38,6 %)	1.859 – 2.020
bestehende CLL-Patienten (Prävalenzen 2016 - Inzidenz 2016)	31.723 – 35.150
davon Patienten, die aus w & w in Erstlinientherapie übergehen (4,5 %)	1.428 – 1.582
Summe der CLL-Patienten in der Erstlinientherapie	<u>3.286 – 3.602</u>
Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt. Quelle: Tabelle 3-3 und Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (79-82)	

Anteil der Patienten in Folgetherapien

Es liegen keine verlässlichen Daten aus dem klinischen und ambulanten Versorgungsalltag oder aus klinischen Studien vor, die eine konkrete Angabe zum Anteil der Patienten erlauben, die von einer vorhergehenden in die nächste Therapielinie übergehen. Gemäß Expertenmeinung gehen derzeit ca. 60 % der vorhergehend mit dem ersten Therapieregime behandelten 3.286 – 3.602 Patienten in eine Zweitlinientherapie über (1.972 – 2.161 Patienten, Tabelle 3-6). Von den 1.972 – 2.161 Patienten aus der Zweitlinientherapie wechseln ca. 50 % in eine Drittlinientherapie (986 – 1.081 Patienten, Tabelle 3-6). Aus der Population der 986 – 1.081 Patienten in Drittlinienbehandlung gehen in etwa 40 % in die vierte oder in weitere Therapielinien über (394 – 432 Patienten, Tabelle 3-6). Dabei wurde sowohl der Anteil der Patienten, die in dauerhafter Remission oder gestorben sind, berücksichtigt, als auch die Tatsache, dass eben dieser Anteil in höheren Therapielinien zurückgeht (50).

Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

In der CLL8 Studie wurde bei initialer CLL-Diagnose bei 11,5 % der Patienten eine TP53-Mutation festgestellt. Bei 8,5 % der Patienten trat eine 17p-Deletion auf. Anderthalb Prozent des Studienkollektives wiesen eine isolierte 17p-Deletion, 4,5 % eine isolierte TP53-Mutation und 7 % wiesen beide Veränderungen auf (30, 31). Zusammen ergibt sich für Patienten, die in der Erstlinientherapie eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ein Gesamtanteil von 8,5 – 13 %. Dies entspräche 279 – 468 Patienten.

Der G-BA bestätigte in vorausgehenden Verfahren zur Indikation CLL jedoch bereits eine Spanne von ca. 200 – 300 GKV-Patienten. Bei Berücksichtigung eines Anteils von 86,70 % GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung berechnet sich aus der Spanne von 200 – 300 GKV-Patienten für die deutsche Gesamtpopulation eine Patientenzahl von 231 – 346 (200 – 300 multipliziert mit dem Umrechnungsfaktor $1/86,70\% = 1,153$) (83, 84). Da die vom G-BA genannten Zahlen bereits mehrmals bestätigt wurden, werden diese für die Erstlinientherapie übernommen (Tabelle 3-6). Die Anzahl spiegelt dabei 7,0 – 9,6 % der 3.286 – 3.602 Patienten in der Erstlinientherapie wider (231 pro 3.286 bzw. 346 pro 3.602).

Unter Patienten in Folgetherapien ist eine erhöhte Frequenz der zytogenetischen Aberrationen (17p-Deletion oder TP53-Mutation) zu erwarten. Es wird im Folgenden mit einem 30 – 50 %igen Anteil von Patienten in Folgetherapien, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, gerechnet (32). Demnach ergeben sich für diese Teilpopulation in Folgetherapien Patientenzahlen von 592 – 1.081 in der zweiten Linie (30 % – 50 % von 1.972 – 2.161), 296 – 540 in der dritten Linie (30 % – 50 % von 986 – 1.081), sowie von 118 – 216 in der vierten und in höheren Linien (30 % – 50 % von 394 – 432) (Tabelle 3-6).

Patienten in Folgetherapien ohne eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation

Aus den obengenannten Raten der Patienten in Folgetherapien, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ergeben sich direkt die Patienten in Folgetherapien ohne eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Für die weiteren Berechnungen relevante Zahlen dieser Teilpopulation sind dabei 540 – 690 in der Drittlinientherapie (50,0 % von 1.081 bis 70 % von 986) und 216 – 276 in der Viertlinientherapie und höher (50,0 % von 432 bis 70,0 % von 394).

Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind

Es liegen keine verlässlichen Daten aus dem klinischen und ambulanten Versorgungsalltag oder aus klinischen Studien vor, die eine konkrete Angabe zum Anteil der Patienten erlauben, die in der Erstlinientherapie für eine BCRi-Behandlung nicht geeignet sind. Basierend auf den Angaben in den Fachinformationen zu Ibrutinib und Idelalisib und gemäß Expertenmeinung wird bei den folgenden Berechnungen eine Spanne zwischen sieben und 15 % verwendet (46, 47, 50). Diese ist beispielsweise und hauptsächlich durch den besonderen Warnhinweis bei der Gabe von Antikoagulantien begründet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Therapielinie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, ergeben sich Patientenanzahlen von 16 – 52 in der Erstlinie (7 % – 15 % von 231 – 347), 41 – 162 in der Zweitlinie (7 % – 15 % von 592 – 1.081), 21 – 81 in der Drittlinie (7 % – 15 % von 296 – 540) und 8 – 32 in der vierten Linie und höher (7 % – 15 % von 118 – 216) (Tabelle 3-6).

Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind

Aus den obengenannten Raten der Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine BCRi-Behandlung nicht geeignet sind, ergeben sich direkt die Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine BCRi-Behandlung geeignet sind. Für die weiteren Berechnungen relevante Patientenzahlen dieser Teilpopulation sind dabei 550 – 918 in der Zweitlinientherapie (93,0 % von 592 bis 85,0 % von 1.081), 275 – 459 in der Drittlinientherapie (93,0 % von 296 bis 85,0 % von 540) und 110 – 184 in Viertlinientherapie und höher (93,0 % von 118 bis 85,0 % von 216).

Patienten, die auf eine Behandlung mit BCRi nicht angesprochen haben

Publizierte Daten zu Studien mit BCRi lassen auf Nichtansprechraten von 19 % bei Idelalisib-Therapien und 15 % bei Ibrutinib-Therapien schließen (57, 85). Dabei handelt es sich in beiden Fällen um eine Überschätzung, da für alle vorbehandelten Patienten eine Vortherapie mit einem BCRi angenommen wird.

Als Anteil der Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine BCRi-Behandlung geeignet sind, ergeben sich auf dieser Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation relevante Patientenzahlen dieser Teilpopulation von 83 – 175 in der zweiten Linie (15 % – 19% von 550 – 918), von 41 – 87 in der dritten Linie (15 % – 19% von 275 – 459), sowie von 17 – 35 in der vierten und in höheren Linien (15 % – 19% von 110 – 184) (Tabelle 3-6).

Zur Gesamtzielpopulation gehören außerdem 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. Für Patienten in der Drittlinietherapie oder höher ohne eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation, ergeben sich daher für die Berechnung dieser Teilpopulation relevante Patientenzahlen von 81 – 131 in der Drittlinietherapie (15% – 19 % von 540 – 690) sowie von 32 – 52 (15 % – 19 % von 216 – 276) in der Viertlinietherapie oder höher.

Gesamte Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet

Abgeleitet aus dem Modell zur Berechnung der zu behandelnden Patiententeilpopulationen (Tabelle 3-6) ergibt sich in Deutschland für die gesamte Zielpopulation „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“ eine Patientenanzahl von 340 – 808. Dabei wurden alle zu berücksichtigenden Populationszahlen addiert (**hervorgehobene** Summanden in Tabelle 3-6 gehen in Berechnung in Tabelle 3-7 ein). Bei einem Anteil von 86,70 % GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung beläuft sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 295 – 700.

Da die Datenlage keine präziseren Angaben möglich macht, sind bei allen genannten Spannen Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Tabelle 3-6: Zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation gemäß Indikation relevante Patiententeilpopulationen

Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der Patienten in der Population (Spanne) ^a
Erstlinientherapie	
Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen ^b	3.286 – 3.602
die del(17p) oder TP53mut aufweisen (gem. G-BA; 7,0 % – 9,6 %) ^c	231 – 346 ^c
die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind (7,0 % – 15,0 %)	16 – 52
Zweitlinientherapie	
Patienten, die in Zweitlinientherapie übergehen (60,0 %)	1.972 – 2.161
die del(17p) oder TP53mut aufweisen (30,0 % – 50,0 %)	592 – 1.081
die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind (7,0 % – 15 %)	41 – 162
die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind (85,0 % – 93,0 %)	550 – 918
und bei denen eine Erstlinientherapie mit BCRi versagt hat (15,0 % – 19,0 %)	83 – 175
Drittlinientherapie	
Patienten, die in Drittlinientherapie übergehen (50,0 %)	986 – 1.081
die del(17p) oder TP53mut aufweisen (30,0 % – 50,0 %)	296 – 540
die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind (7,0 % – 15 %)	21 – 81
die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind (85,0 % – 93,0 %)	275 – 459
und bei denen eine Therapie mit BCRi versagt hat (15,0 % – 19,0 %)	41 – 87
ohne del(17p) oder TP53mut (50,0 % – 70,0 %)	540 – 690
die auf eine Behandlung mit BCRi nicht angesprochen haben (15,0 % – 19,0 %)	81 – 131
Viertlinientherapie und höher	
Patienten, die in Viertlinientherapie und mehr übergehen (40,0 %)	394 – 432
die del(17p) oder TP53mut aufweisen (30,0 % – 50,0 %)	118 – 216
die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind (7,0 % – 15 %)	8 – 32
die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind (85,0 % – 93,0 %)	110 – 184
und bei denen eine Therapie mit BCRi versagt hat (15,0 % – 19,0 %)	17 – 35
ohne del(17p) oder TP53mut (50,0 % – 70,0 %)	216 – 276
die auf eine Behandlung mit BCRi nicht angesprochen haben (15,0 % – 19,0 %)	32 – 52
<p>a: Nur hervorgehobene Summanden gehen in Berechnung der gesamten Zielpopulation (Tabelle 3-7) gemäß Indikation ein.</p> <p>b: Zusammengesetzt aus Patienten mit Behandlungsbedürftigkeit bei Erstdiagnose und Patienten, die aus w & w in Erstlinientherapie übergehen (Tabelle 3-5).</p> <p>c: Anzahl der Patienten in Deutschland berechnet aus der durch den G-BA bestätigte Spanne von ca. 200 – 300 GKV-Patienten, bei einem Anteil von 86,70 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung (Umrechnungsfaktor = $1/86,70\% = 1,153$).</p> <p>Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.</p> <p>Quellen: Daten aus Tabelle 3-5, frühen Nutzenbewertungen des G-BA und weiteren Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL ergänzt durch Expertenmeinungen (30-32, 46, 47, 50, 57, 76, 81-85)</p>	

Tabelle 3-7: Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation gemäß Indikation

Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der Patienten in der Population (Spanne)a
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	
Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind.	16 – 52 +
Patienten, die in Zweitlinientherapie übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind.	41 – 162 +
Patienten, die in Zweitlinientherapie übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind und bei denen eine Erstlinientherapie mit BCRi versagt hat.	83 – 175 +
Patienten, die in Drittlinientherapie übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind.	21 – 81 +
Patienten, die in Drittlinientherapie übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind und bei denen eine Therapie mit BCRi versagt hat.	41 – 87 +
Patienten, die in Viertlinientherapie und mehr übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi nicht geeignet sind.	8 – 32 +
Patienten, die in Viertlinientherapie und mehr übergehen, die del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit BCRi geeignet sind und bei denen eine Therapie mit BCRi versagt hat.	17 – 35 +
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.	
Patienten, die in Drittlinientherapie übergehen, ohne del(17p) oder TP53mut und die auf eine Behandlung mit BCRi nicht angesprochen haben.	81 – 131 +
Patienten, die in Viertlinientherapie und mehr übergehen, ohne del(17p) oder TP53mut und die auf eine Behandlung mit BCRi nicht angesprochen haben.	32 – 52
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.	
Gesamtsumme	<u>340 – 808</u>
GKV-Anteil (86,70 %)	<u>295 – 700</u>
Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.	
Quelle: Datenübertrag aus Tabelle 3-6, (81)	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Venetoclax (Venclyxto®) (86)	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft, da durch die Abwesenheit vergleichender Studien keine auf wissenschaftlicher Basis gegründete Aussage zu einem Ausmaß möglich ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen sowohl einer händischen Literatursuche und Synopse der Evidenz zur Epidemiologie und Therapie der CLL, unternehmenseigenen Angaben und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics, SmPC) zu Venetoclax (Venclyxto[®]) (86). Zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation wurde ein Modell auf Basis dieser Informationen entwickelt und durch Expertenmeinungen ergänzt (50).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (81). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Der Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung (zum 31.12.2016 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) in der GKV (86,70 %) ergibt sich aus dem vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Jahresdurchschnitt für 2015 (74, 87).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052-7.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2014.
3. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2009;94(5):647-53.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-34.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.
6. Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol.* 2014;24:71-81.
7. Wang SS, Slager SL, Brennan P, Holly EA, De Sanjose S, Bernstein L, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood.* 2007;109(8):3479-88.
8. Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3039-47.
9. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):1-6.
10. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1993;82(6):1820-8.
11. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R. Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):219-29.

12. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(1):112-21.
13. Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res.* 1999;59(7 Suppl):1693s-700s.
14. Fulda S. Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:370835.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
16. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
17. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene.* 2003;22(53):8590-607.
18. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007;26(9):1324-37.
19. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood.* 2008;111(7):3322-30.
20. Schmitt CA, Rosenthal CT, Lowe SW. Genetic analysis of chemoresistance in primary murine lymphomas. *Nat Med.* 2000;6(9):1029-35.
21. Wacheck V, Losert D, Günsberg P, Vornlocher HP, Hadwiger P, Geick A, et al. Small interfering RNA targeting bcl-2 sensitizes malignant melanoma. *Oligonucleotides.* 2003;13(5):393-400.
22. Mohammad RM, Goustin AS, Aboukameel A, Chen B, Banerjee S, Wang G, et al. Preclinical studies of TW-37, a new nonpeptidic small-molecule inhibitor of Bcl-2, in diffuse large cell lymphoma xenograft model reveal drug action on both Bcl-2 and Mcl-1. *Clin Cancer Res.* 2007;13(7):2226-35.
23. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki A, Koziner B, et al. Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (Bcl-2 antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1114-20.
24. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(suppl 5):v78-v84.
25. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Gine E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood.* 2009;114(10):2044-50.

26. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
27. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):171-8.
28. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095-100.
29. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
30. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
31. Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2015.
32. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
33. Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):544-50.
34. Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):37-53.
35. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, 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;28(10):1756-65.
36. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008;112(8):3322-9.
37. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.

38. 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.
39. van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, Schindler-van der Struijk M, van Zelm MC, Sanders M, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;124(3):412-9.
40. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(3):538-51.
41. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116(14):2438-47.
42. Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2012;5:55.
43. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, Gillan TL, Abou Mourad YR, Barnett MJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *Br J Haematol*. 2012;158(2):174-85.
44. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
45. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
46. Gilead Sciences International Ltd (Gilead Sciences). Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 10/2016) - Idelalisib. 2016.
47. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag). Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 08/2016) - Ibrutinib. 2016.
48. European Medicines Agency (EMA). MabCampath (alemtuzumab) – Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Public Statement. 2012.
49. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841-9.
50. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). CLL-Expertenbefragung am 29.04.2016. 2016.

51. Genzyme Europe BV (Genzyme). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - MabCampath 10 mg/ml (Stand nicht mehr zugelassen) - Alemtuzumab. 2011.
52. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2014.
53. Zenz T, Busch R, Fink A, Winkler D, Fischer K, Buhler A, et al. Genetics of Patients with F-Refractory CLL or Early Relapse After FC or FCR: Results From the CLL8 Trial of the GCLLSG. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116:Abstract 2427.
54. Ojha J, Ayres-Silva J, Secreto C, Van Wier S, Slager SL, Fonseca R, et al. Genomic Landscape and Clonal Heterogeneity Underlying Progression and Relapse In Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2013;122(21):2855.
55. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn I, Burger J, Blum KA, et al. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. *J Clin Oncol*. 2014;32(5s):7014.
56. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1090-9.
57. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
58. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):267-88.
59. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
60. Ghia P. A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in chronic lymphocytic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:97-104.
61. Robertson LE, Huh YO, Butler JJ, Pugh WC, Hirsch-Ginsberg C, Stass S, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia after fludarabine plus prednisone: clinical, pathologic, immunophenotypic, and molecular analysis. *Blood*. 1992;80(1):29-36.
62. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.

63. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):647-56.
64. Gilead Sciences Inc. (Gilead Sciences). Prescribing Information ZYDELIG® (idelalisib) tablets, for oral use (Stand 09/2016). 2016.
65. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
66. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152(4):714-26.
67. Shindiapina P, Brown JR, Danilov AV. A new hope: novel therapeutic approaches to treatment of chronic lymphocytic leukaemia with defects in TP53. *Br J Haematol*. 2014;167(2):149-61.
68. Food and Drug Administration (FDA). IND 110159 Grant - Breakthrough Therapy Designation. 2015.
69. Food and Drug Administration (FDA). NDA 208573 - Accelerated Approval. 2016.
70. Anderson MA, Tam CCS, Seymour JF, Bell A, Westerman DA, Juneja S, et al. Selective Bcl-2 Inhibition With ABT-199 Is Highly Active Against Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Irrespective Of TP53 Mutation Or Dysfunction. *Blood*. 2013;122(21):1304.
71. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(9):1379-90.
72. Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GeKiD) (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10.
73. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
74. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
75. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben - März 2016 - Nummer 1. 2016.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2015.
77. Reis A, Ihle P, Paulus U, Ferber LV, Diehl V, Walshe R. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *European Journal of Cancer Care*. 2006;15(4):379-85.

78. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyogg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:32.
79. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme AA, Kiewe P, Kellermann L, et al. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany - Results of a representative population-based survey in 2011. 0000.
80. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L, et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol.* 2016;95(6):853-61.
81. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Venetoclax (Venclyxto®) angewendet als Monotherapie zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) gemäß Zulassung (Stand 11/2016). 2016.
82. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1506-14.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib. 2015.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. 2015.
85. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-23.
86. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclyxto® - Venetoclax. 2016.
87. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2015. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.5 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Venetoclax (Venclyxto®) (1)	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.	<u>Woche 1:</u> kontinuierlich 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) 1 × täglich <u>Woche 2:</u> kontinuierlich 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) 1 × täglich <u>Woche 3:</u> kontinuierlich 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>Woche 4:</u> kontinuierlich 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>ab Woche 5:</u> kontinuierlich 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	365 T.	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5). <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-9 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Zielpopulation.

Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 als ein Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drug) ausgewiesen (2). Der COMP der EMA hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan Drugs ausgesprochen (3). Mit der Entscheidung der EC zur Zulassung wurde die Stellungnahme des COMP zum Orphan-Drug-Status bestätigt. Aus diesem Grund gilt für Venetoclax, gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V), der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und es wird kein Vergleich gegenüber einer ZVT gefordert.

Die Angaben zur Therapie des zu bewertenden Arzneimittels wurden der SmPC zu Venetoclax (Venclxyto®) entnommen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax (Venclyxto®) (1)	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.	<u>Woche 1:</u> kontinuierlich 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) 1 × täglich <u>Woche 2:</u> kontinuierlich 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) 1 × täglich <u>Woche 3:</u> kontinuierlich 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>Woche 4:</u> kontinuierlich 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>ab Woche 5:</u> kontinuierlich 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5).</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax (Venclyxto®) (1)	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.	365	jeweils täglich 20 mg (1. Wo.), 50 mg (2. Wo.), 100 mg (3. Wo.), 200 mg (4. Wo.) ab 5. Wo.: 400 mg	365 T. à 376 mg = 137,39 g 14 Tabl. (10 mg), 7 Tabl. (50 mg), 1.369 Tabl. (100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5). Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Anfangsdosis von Venetoclax ist in der ersten Woche 20 mg täglich. In den darauffolgenden vier Wochen muss gemäß des Dosierungsschemas (Tabelle 3-12) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen täglichen Dosis von 400 mg erfolgen (Aufdosierungsphase).

Tabelle 3-12: Dosierungsschema bei erstmaliger Behandlung mit Venetoclax und sich daraus ergebender Jahresverbrauch

Woche	tägliche Dosis Venetoclax	Dauer der Gabe	Verbrauch
1	20 mg 2 Tabl. à 10 mg	7 Tage	0,14 g 14 Tabl. à 10 mg
2	50 mg 1 Tabl. à 50 mg	7 Tage	0,35 g 7 Tabl. à 50 mg
3	100 mg 1 Tabl. à 100 mg	7 Tage	0,7 g 7 Tabl. à 100 mg
4	200 mg 2 Tabl. à 100 mg	7 Tage	1,4 g 14 Tabl. à 100 mg
5 und danach	400 mg 4 Tabl. à 100 mg	337 Tage	134,8 g 1.348 Tabl. à 100 mg
insgesamt		365 Tage	137,39 g 14 Tabl. à 10 mg 7 Tabl. à 50 mg 1.369 Tabl. à 100 mg

Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)

Die Dosissteigerung über fünf Wochen hat den Zweck die Tumorlast schrittweise zu reduzieren. Dadurch ist das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) vermindert.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax (Venclyxto®) (1)	10 mg 10 Tabl.	PZN: 12448740	578,15	544,98 (54,50/Tabl.)
	10 mg 14 Tabl.	PZN: 12448757	805,02	759,29 (54,24/Tabl.)
	50 mg 5 Tabl.	PZN: 12448763	578,15	544,98 (109,00/Tabl.)
	50 mg 7 Tabl.	PZN: 12448786	805,02	759,29 (108,47/Tabl.)
	100 mg 7 Tabl.	PZN: 12448792	805,02	759,29 (108,47/Tabl.)
	100 mg 14 Tabl.	PZN: 12448800	1.334,37	1.259,33 (89,95/Tabl.)
	100 mg 112 Tabl.	PZN: 12448817	8.268,41	7.797,70 (69,62/Tabl.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
a: Kosten aus GKV-Perspektive ergeben sich durch Apothekenabgabepreis abzüglich Apothekenabschlag (1,77 Euro) und Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (packungsspezifischer Betrag).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (Bundesgesetzblatt (BGBl.) I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist, zusammen (4). Zum Herstellerabgabepreis (HAP) hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag, der Apothekenzuschlag, sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Aus GKV-Perspektive wurden Apothekenabschlag (gemäß § 130 SGB V) und Herstellerrabatt (gemäß § 130a SGB V) berücksichtigt und abgezogen (Tabelle 3-14).

Venetoclax wird über einen Zeitraum von fünf Wochen auf die Standarddosis von 400 mg pro Tag aufdosiert. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird, ausgehend von der Startpackung 10 mg × 14 Stück (PZN: 12448757) in Woche 1, für Woche 2 die 50 mg × 7 Stück (PZN: 12448786), für Woche 3 100 mg × 7 Stück (PZN: 12448792) und für Woche 4 100 mg × 14 Stück (PZN: 12448800) herangezogen. In der Aufdosierungsphase wird von der Verwendung der 100 mg × 112 Stück-Packung (PZN: 12448817) ab Woche 3 abgesehen, da dies nicht der Therapierealität entspricht.

Die Aufdosierungsphase ist vollwertiger Bestandteil der Arzneimitteltherapie und wird daher in die Kalkulation der Jahrestherapiekosten einbezogen.

Tabelle 3-14: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Venetoclax

Bezeichnung der Therapie (Dareichungsform und Packungsgröße)	Apothekenabgabepreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro ^a	Herstellerrabatt in Euro ^b	Kosten nach Abzug der Rabatte in Euro
Venetoclax (Venclyxto [®]) 10 mg, 10 Tabl.	578,15	1,77	31,40	544,98
Venetoclax (Venclyxto [®]) 10 mg, 14 Tabl.	805,02		43,96	759,29
Venetoclax (Venclyxto [®]) 50 mg, 5 Tabl.	578,15		31,40	544,98
Venetoclax (Venclyxto [®]) 50 mg, 7 Tabl.	805,02		43,96	759,29
Venetoclax (Venclyxto [®]) 100 mg, 7 Tabl.	805,02		43,96	759,29
Venetoclax (Venclyxto [®]) 100 mg, 14 Tabl.	1.334,37		73,27	1.259,33
Venetoclax (Venclyxto [®]) 100 mg, 112 Tabl.	8.268,41		468,94	7.797,70

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Schritt: Alle Patienten^a				
Venetoclax (Venclyxto [®]) (1)	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.	Grundpauschale onkologische Behandlung (Patienten bis 59 J./> 60 J.) (einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 13491/13492)	1 × pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung (EBM 13500)	1 × pro Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive Aplasie induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	1 × pro Quartal	4
		Onkologie-Vereinbarung: Behandlung florider Hämoblastosen (Bundesdurchschnitt) (GOP 86510)	1 × pro Quartal	4
		Harnsäure (EBM 32064)	1 × vor jeder Dosissteigerung	5
		Kreatinin (EBM 32066)	1 × vor jeder Dosissteigerung	5
		Kalium (EBM 32081)	1 × vor jeder Dosissteigerung	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	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.	Calcium (EBM 32082)	1 × vor jeder Dosissteigerung	5
		Phosphat (EBM 32086)	1 × vor jeder Dosissteigerung	5
		Computertomografie-(CT)-Untersuchung des gesamten Abdomens (EBM 34341)	1 × zu Therapiebeginn	1
		CT-Untersuchung der Halsweichteile (EBM 34322)	1 × zu Therapiebeginn	1
		CT-Untersuchung des Thorax (EBM 34330)	1 × zu Therapiebeginn	1
		Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für ergänzende zweite Serie mit Kontrastmitteln (EBM 34343)	1 × zu Therapiebeginn	1
		Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für die Anfertigung von dynamischen Serien (EBM 34344)	1 × zu Therapiebeginn	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
2. Schritt: Nur Patienten mit hohen Harnsäurewerten (Anteil von ca. 50 %)ª				
	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.	Anti-hyperurikämische Medikation zur TLS-Prophylaxe mit Rasburikase	1 – 2 × zu Therapiebeginn	1 – 2
3. Schritt: Nur Patienten mit hohem Risiko für TLS (Anteil von 38 – 77 %)ª				
	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.	Harnsäure (EBM 32064)	4 – 10 × zur Überprüfung	4 – 10
		Kreatinin (EBM 32066)	4 – 10 × zur Überprüfung	4 – 10
		Kalium (EBM 32081)	4 – 10 × zur Überprüfung	4 – 10
		Calcium (EBM 32082)	4 – 10 × zur Überprüfung	4 – 10
		Phosphat (EBM 32086)	4 – 10 × zur Überprüfung	4 – 10
		Medikation zur TLS-Prophylaxe mit Urikostatikum (Allopurinol 100 – 300 mg)	1 × täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5).				
ª: Im Rahmen einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax sind die angegebenen GKV-Leistungen bei der gesamten Patientenpopulation (1. Schritt), sowie abhängig von Harnsäurewerten (2. Schritt, ca. 50 %) und der Bewertung des TLS-Risikos (3. Schritt, 38 – 77 %) bei bestimmten Teilpopulationen zusätzlich notwendig.				
Quellen: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1), EBM-Katalog (Zugriff: 01.12.2016), Analysen M13-982 (Datenschnitt: 10.06.2016) (5), Tabelle 3-19				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen begründen sich auf Angaben in der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1).

Venetoclax (1)

Die Behandlung mit Venetoclax soll für alle Patienten (Tabelle 3-15, 1. Schritt) von einem Arzt oder einer Ärztin mit Erfahrung im Einsatz von Krebsmedikamenten eingeleitet und überwacht werden. Daraus ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch ärztliche Leistungen, die mit den Behandlungspauschalen sowie Zusatzpauschalen abgedeckt werden. Die schnelle Tumorverkleinerung durch Venetoclax zu Beginn der Anti-CLL-Behandlung macht eine gründliche Bewertung bezüglich des TLS-Risikos für alle Patienten notwendig. Bei Patienten mit hohen Harnsäurewerten (Tabelle 3-15, 2. Schritt, ca. 50 %) wird vor Beginn der Anti-CLL-Behandlung der Hyperurikämie mit Gabe von Rasburikase entgegengewirkt. Bei Patienten mit hohem TLS-Risiko (Tabelle 3-16) – gemäß klinischer Daten ca. 38 % – 77 % (5) – wird der Elektrolytstatus engmaschiger als im zweiten Schritt überprüft (Tabelle 3-15, 3. Schritt) und die Therapie und begleitende Maßnahmen zur Behandlung eines TLS im Zweifel angepasst. Eine prophylaktische Begleitmedikation mit einem Urikostatikum senkt für diese Patienten das Risiko für ein TLS.

Es ergeben sich vor allem in den ersten Wochen der Behandlung mit Venetoclax zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Die Risikobewertung (1. Schritt, für alle Patienten) beinhaltet eine in der Regel ambulante Bestimmung der Tumorlast inklusive radiologischer Evaluierung durch Computertomografie (CT) und Blutbild mit Bestimmung der Gesamtlmphozytenanzahl und Blutchemieanalysen zur Bestimmung des Elektrolytstatus (Kalium, Phosphat und Calcium) und weiterer Werte (Kreatinin, Harnsäure) (Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17).

Unabhängig von der Risikobewertung wird bei ca. 50 % der Patienten eine initiale Hyperurikämie zur zusätzlichen TLS-Prophylaxe durch Gabe von Rasburikase behandelt (2. Schritt).

Tabelle 3-16: Kategorisierung des Tumorlysesyndromrisikos

Risikokategorie	Krankheitsmerkmale
gering	keine deutliche Lymphknotenschwellung und Gesamtlymphozytenanzahl $< 25 \times 10^9/l$
moderat	deutliche Lymphknotenschwellung (≥ 5 cm und ≤ 10 cm) oder Gesamtlymphozytenanzahl $\geq 25 \times 10^9/l$
hoch	sehr deutliche Lymphknotenschwellung (≥ 10 cm) oder deutliche Lymphknotenschwellung (≥ 5 cm) und Gesamtlymphozytenanzahl $\geq 25 \times 10^9/l$
Quelle: Stilgenbauer et al. 2016 (6)	

Tabelle 3-17: Kriterien eines laboratorischen Tumorlysesyndroms

Bestimmung von	Laborwert	Veränderung vom Ausgangswert
Harnsäure	$\geq 476 \mu\text{mol/l}$	Erhöhung um 25 %
Kalium	$\geq 6,0 \text{ mmol/l}$	Erhöhung um 25 %
Phosphat	$\geq 1,45 \text{ mmol/l}$	Erhöhung um 25 %
Calcium	$\leq 1,75 \text{ mmol/l}$	Erhöhung um 25 %
Gemäß Cairo-Bishop-Definition liegt ein laboratorisches Tumorlysesyndrom bei Auftreten von zwei der aufgeführten metabolischen Unregelmäßigkeiten innerhalb von drei Tagen vor oder bis zu sieben Tage nach Beginn der Anti-CLL-Behandlung oder einer Dosiserhöhung vor.		
Quelle: Stilgenbauer et al. 2016 (6)		

Die TLS-Prophylaxe beinhaltet weiter eine Korrektur von evtl. auftretenden Abweichungen im Elektrolytstatus. Dazu muss unter praxis-klinischer Betreuung zeitnah durch intravenöse Flüssigkeitsgabe interveniert werden. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann für Patienten mit einem hohen Risiko für TLS nach Entscheidung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin eine Hospitalisierung zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax nötig sein. Dieser Schritt einer stationären Behandlung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung im ersten Schritt ab. Die Überprüfung des Elektrolytstatus soll bei Patienten mit hohem TLS-Risiko (3. Schritt) wöchentlich vor und nach jeder Dosiserhöhung im Rahmen der Dosissteigerung durchgeführt werden. Dabei werden Werte vor der ersten bzw. erhöhten Dosis, sechs bis acht Stunden danach sowie nach 24 Stunden (noch vor der darauffolgenden, zweiten Gabe mit gleichbleibender Dosis) erhoben. Eine kontinuierlichen Gabe eines Urikostatikums senkt das Risiko eines TLS.

Die Behandlung nach fünfwöchiger Dosissteigerungssphase mit stabiler Tagesdosis von 400 mg Venetoclax soll bis zur Krankheitsprogression oder bis sich beim Patienten eine Unverträglichkeit zeigt, fortgesetzt werden. Da es sich bei der palliativen Anti-CLL-Behandlung um eine Behandlung einer chronischen Erkrankung handelt, ist in der Regel eine Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr zu veranschlagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM 13491) / Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492)	31,93 – 33,40
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM 13500)	19,93
Zusatzpauschale intensive Aplasie induzierende und/oder toxi-zitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502)	19,93
Onkologie-Vereinbarung: Behandlung florider Hämoblastosen (Bundesdurchschnitt)	40,51
Quantitative Bestimmung von Harnsäure (EBM 32064)	0,25
Quantitative Bestimmung von Kreatinin (Jaffé Methode) (EBM 32066)	0,25
Quantitative Bestimmung von Kalium (EBM 32081)	0,25
Quantitative Bestimmung von Calcium (EBM 32082)	0,25
Quantitative Bestimmung von Phosphat (Phosphor, anorganisch) (EBM 32086)	0,40
CT-Untersuchung des gesamten Abdomens (EBM 34341)	85,47
CT-Untersuchung der Halsweichteile (EBM 34322)	80,25
CT-Untersuchung des Thorax (EBM 34330)	68,88
Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für ergänzende zweite Serie mit Kontrastmitteln (EBM 34343)	51,35
Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für die Anfertigung von dynamischen Serien (EBM 34344)	53,12
Medikation mit Antihyperurikemikum (Rasburikase 15,25 mg) (1 × Fasturtec® 1,5 mg 1 Durchstechflasche und 2 × Fasturtec® 7,5 mg 1 Durchstechflasche)	805,84 (92,14 + 713,70)
Medikation mit Urikostatikum (Allopurinol 100 – 300 mg) (1 × Allopurinol AbZ 100 mg Tabl. / 300 mg Tabl.)	0,11 – 0,13
Quellen: Lauer-Taxe (Zugriff am 01.12.2016), EBM-Katalog (Zugriff am 01.12.2016), Tabelle 3-19	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV, Zugriff am 01.12.2016) und in der Lauer-Taxe (Zugriff am 01.12.2016) recherchiert. Der Bundesdurchschnitt zu Onkologie-Vereinbarungen der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) ergibt sich aus den veröffentlichten Angaben der Regionsverbände in Tabelle 3-19 (Stand 2016).

Tabelle 3-19: Kosten zu Leistungen gemäß Onkologie-Vereinbarungen nach KV-Region und daraus ermittelter Bundesdurchschnitt

Regionsverband	Kosten für die Behandlung florider Hämoblastosen (GOP 86510) in Euro	Stand	Referenz
Baden-Württemberg	34,13	2016	www.kvbawue.de
Bayern	39,93	2016	www.kvb.de
Berlin	51,99	2016	www.kvberlin.de
Brandenburg	35,08	2016	www.kvbb.de
Bremen	39,92	2016	www.kvhb.de
Hamburg	51,13	2016	www.kvhh.net
Hessen	39,69	2016	www.kvhessen.de
Mecklenburg-Vorpommern	51,12	2016	www.kvmv.info
Niedersachsen	34,80	2016	www.kvn.de
Nordrhein	51,13	2016	www.kvno.de
Rheinland-Pfalz	51,12	2016	www.kvrlp.de
Saarland	51,12	2016	www.kvsaarland.de
Sachsen	15,00	2016	www.kvs-sachsen.de
Sachsen-Anhalt	37,89	2016	www.kvsa.de
Schleswig-Holstein	49,58	2016	www.kvsh.de
Thüringen	15,00	2016	www.kv-thueringen.de
Westfalen-Lippe	40,02	2016	www.kvwl.de
Durchschnitt	40,51	2016	

Die Berechnungen zu den Arzneimittelkosten, die der GKV als zusätzlich notwendige Prä- oder Begleitmedikationen entstehen sind in Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittelkosten durch Prä- oder Begleitmedikation

Arzneimittel (mit Angaben)	Apotheken- abgabepreis	Apotheken- abschlag	Herstellerrabatt	Kosten nach Abzug der Rabatte
Antihyperurikemikum Rasburikase (Fasturtec®) 1,5 mg, N2, 3 St.	304,29	1,77	26,10 (16,80 + 9,30)	276,42 (92,14/St.)
Antihyperurikemikum Rasburikase (Fasturtec®) 7,5 mg, N1, 1 St.	392,55	1,77	33,93 (21,84 + 12,09)	356,85 (356,85/St.)
Urikostatikum Allopurinol (Allopurinol AbZ) 100 mg, N3, 100 Tabl.	12,53	1,77	0,12 ^a	10,64 (0,11/Tabl.)
Urikostatikum Allopurinol (Allopurinol AbZ) 300 mg, N3, 100 Tabl.	15,36	1,77	0,34 ^a	13,25 (0,13/Tabl.)
a: Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10 % des Herstellerabgabepreises (sogenannter Generikaabschlag nach § 130a Absatz 3b SGB V). Quelle: Lauer-Taxe (Zugriff am 01.12.2016)				

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Schritt: Alle Patienten				
Venetoclax (Venclyxto [®]) (1)	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.	Hämato-/ Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	127,72 (4 × 31,93) –	37.677,40 (295 × 127,72) –
		Hämato-/ Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	133,60 (4 × 33,40)	93.520,00 (700 × 133,60)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
	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.	Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	79,72 (4 × 19,93)	23.517,40 (295 × 79,72) – 55.804,00 (700 × 79,72)
		Zusatzpauschale intensive Aplasie induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	79,72 (4 × 19,93)	23.517,40 (295 × 79,72) – 55.804,00 (700 × 79,72)
		Onkologie-Vereinbarung: Behandlung florider Hämoblastosen (Bundesdurchschnitt)	162,04 (4 × 40,51)	47.801,80 (295 × 162,04) – 113.428,00 (700 × 162,04)
		Quantitative Bestimmung von Harnsäure	1,25 (5 × 0,25)	368,75 (295 × 1,25) – 875,00 (700 × 1,25)
		Quantitative Bestimmung von Kreatinin (Jaffé Methode)	1,25 (5 × 0,25)	368,75 (295 × 1,25) – 875,00 (700 × 1,25)
		Quantitative Bestimmung von Kalium	1,25 (5 × 0,25)	368,75 (295 × 1,25) – 875,00 (700 × 1,25)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	1,25 (5 × 0,25)	368,75 (295 × 1,25) – 875,00 (700 × 1,25)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
	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.	Quantitative Bestimmung von Phosphat	2,00 (5 × 0,40)	590,00 (295 × 2,00) – 1.400,00 (700 × 2,00)
		CT-Untersuchung des gesamten Abdomens	85,47 (1 × 85,47)	25.213,65 (295 × 85,47) – 59.829,00 (700 × 85,47)
		CT-Untersuchung der Halsweichteile	80,25 (1 × 80,25)	23.673,75 (295 × 80,25) – 56.175,00 (700 × 80,25)
		CT-Untersuchung des Thorax	68,88 (1 × 68,88)	20.319,60 (295 × 68,88) – 48.216,00 (700 × 68,88)
		Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für ergänzende zweite Serie mit Kontrastmitteln	51,35 (1 × 51,35)	15.148,25 (295 × 51,35) – 35.945,00 (700 × 51,35)
		Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 34310, 34311, 34320 bis 34322, 34330, 34340 bis 34342, 34350 und 34351 für die Anfertigung von dynamischen Serien	53,12 (1 × 53,12)	15.670,40 (295 × 53,12) – 37.184,00 (700 × 53,12)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
2. Schritt: Nur Patienten mit hohen Harnsäurewerten (Anteil von ca. 50 %)				
	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.	Antihyperurikämische Medikation zur TLS-Prophylaxe (Rasburikase, 0,2 mg/kg × 76,3 kg = 15,26 mg)	805,84 (1 × 805,84) – 1.611,68 (2 × 805,84)	118.861,40 (295 × 50 % × 805,84) – 564.088,00 (700 × 50 % × 1.611,68)
3. Schritt: Nur Patienten mit hohem Risiko für TLS (Anteil von ca. 38 – 77 %)				
	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.	Quantitative Bestimmung von Harnsäure	1,00 (4 × 0,25) – 2,50 (10 × 0,25)	112,10 (295 × 38 % × 1,00) – 1.347,50 (700 × 77 % × 2,50)
		Quantitative Bestimmung von Kreatinin (Jaffé Methode)	1,00 (4 × 0,25) – 2,50 (10 × 0,25)	112,10 (295 × 38 % × 1,00) – 1.347,50 (700 × 77 % × 2,50)
		Quantitative Bestimmung von Kalium	1,00 (4 × 0,25) – 2,50 (10 × 0,25)	112,10 (295 × 38 % × 1,00) – 1.347,50 (700 × 77 % × 2,50)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	1,00 (4 × 0,25) – 2,50 (10 × 0,25)	112,10 (295 × 38 % × 1,00) – 1.347,50 (700 × 77 % × 2,50)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
	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.	Quantitative Bestimmung von Phosphat	1,60 (4 × 0,4) – 4,00 (10 × 0,40)	179,36 (295 × 38 % × 1,60) – 2.156,00 (700 × 77 % × 4,00)
		Medikation mit Urikostatikum (Allopurinol 100 – 300 mg)	38,83 (365 × 0,11) – 48,37 (365 × 0,13)	4.352,70 (295 × 38 % × 38,83) – 26.069,35 (700 × 77 % × 48,37)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5).				
a: 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.				
b: Zur Berechnung des Verbrauchs von Rasburikase wird ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013) herangezogen (7).				
Quellen: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1), EBM-Katalog (Zugriff am 01.12.2016), Lauer-Taxe (Zugriff am 01.12.2016), Analysen M13-982 (Datenschnitt: 10.06.2016) (5), Tabelle 3-19				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax (Venclyxto [®]) (1)	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 (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 in der Summe: <u>98.603,16 – 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 Zusatzkosten</u> von: 1. Schritt: 234.604,65 (295 × 100 % × 795,27) – 560.805,00 (700 × 100 % × 801,15) plus : 2. Schritt: 118.861,40 (295 × 50 % × 805,84) – 564.088,00 (700 × 50 % × 1.611,68) plus: 3. Schritt: 4.980,46 (295 × 38 % × 44,43) – 33.615,35 (700 × 77 % × 62,37) d. h. <u>insgesamte Zusatzkosten:</u> 358.446,51 – 1.158.508,35 in der Summe: <u>29.087.932,85 – 69.330.170,85</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nicht zutreffend.	-	-	-
<p>Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch (Abschnitt 3.2.5).</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die einzelnen Zusatzkosten pro Patient in Euro gemäß Tabelle 3-21 wurden anteilig (1. Schritt: 100 %, 2. Schritt: 50 %, 3. Schritt: 38 % – 77 %) addiert um die hier angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu erhalten.</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>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Versorgungsanteil für Venetoclax, angewendet als Monotherapie 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 (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. 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, basiert auf den Zahlen zu GKV-Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen in dieser Indikation. Die Größe dieser Patientenpopulation wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 295 – 700 geschätzt.

Es konnten keine Angaben zur Höhe der Patientenzahl mit einer Kontraindikation aufgrund von Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil der Darreichungsform gemäß SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (SmPC Abschnitt 4.3) identifiziert werden (1).

In der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (Abschnitt 4.8) ist eine aus der derzeitigen Studienlage berechnete Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen von 9,1 % angegeben. Diese Daten aus der klinischen Prüfung könnten jedoch nur mit hoher Unsicherheit auf die tatsächliche Versorgungssituation übertragen werden, sodass keine gültigen Angaben gemacht werden können (1).

CLL-Patienten werden überwiegend ambulant versorgt. Der Anteil von ausschließlich stationär behandelten CLL-Patienten lag in der Vergangenheit bei unter einem Prozent (8). Auch für Venetoclax ist mit einem ambulanten Versorgungsanteil von 99 % zu rechnen. Je nach Beurteilung durch den Arzt kann bei einigen Patienten, insbesondere bei solchen mit einem erhöhten TLS-Risiko, am Tag der ersten Dosisgabe von Venetoclax eine Hospitalisierung erforderlich sein, um eine intensivere Prophylaxe und Überwachung in den ersten 24 Stunden sicherzustellen. Dieser kurzzeitigen stationären Behandlung folgt gemäß der SmPC zu Venetoclax (Venclxyto®) jedoch eine geregelte ambulante Versorgung (1). Auch in diesem Falle wäre nur eine unsichere Übertragung der Daten aus den klinischen Prüfungen auf die tatsächliche Versorgungssituation möglich .

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der oben genannten Punkte wird von einem Versorgungsanteil von 99 % ausgegangen. Durch die verringerte Zielpopulation fallen für die GKV Jahrestherapiekosten in Euro von 28.797.053,52 ($29.087.932,85 \times 99 \%$) bis 68.636.869,15 ($69.330.170,85 \times 99 \%$) an.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax wurde die SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) herangezogen. Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 01.12.2016) und im EBM-Katalog (Zugriff am 01.12.2016) recherchiert. Der Bundesdurchschnitt zu Onkologie-Vereinbarungen der KV ergibt sich aus den veröffentlichten Angaben der Regionsverbände in Tabelle 3-19 (Stand 2016). Angaben zu Patientenanteilen mit hohen Harnsäurewerten basieren auf Expertenmeinungen (9). Klinische Daten zu Patientenanteilen mit hohem TLS-Risiko wurden den Patientencharakteristika der Studie M13-982 (Datenschnitt 10.06.2016) entnommen (5). Zur Berechnung des Verbrauchs von Rasburikase wird ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013) herangezogen (7).

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclxyto[®] - Venetoclax. 2016.
2. European Commission (EC). Commission Implementing Decision relating to the designation of "4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]-methyl}-piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo-[2,3-b]-pyridin-5-yloxy)-benzamide" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2012.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product - Venclxyto (EU/3/12/1080). 2016.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist (Arzneimittelpreisverordnung - AMPPreisV). 2014.
5. AbbVie Inc. (AbbVie). Analysen zur Studie M13-982 (Datenschnitt: 10.06.2016). 2016.
6. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014.
8. Tomeczkowski J, Leisten MK, Metin H, Khuen C, Fleischmann J, Tapprich C. Sickness funds data analyses on prevalence and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in Germany. ISPOR 17th Annual European Congress. 2014;Poster PSY15.
9. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). CLL-Expertenbefragung am 29.04.2016. 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Venetoclax sind der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1) entnommen:

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur und die Behandlungsdauer

Die hohe und schnelle Tumorverkleinerung von Venetoclax (Venclyxto®) macht eine Risikobewertung und eine Prophylaxe für ein TLS notwendig. Das Risiko für ein TLS setzt sich aus mehreren Faktoren inklusive Komorbiditäten zusammen (z. B. Lymphknoten mit ≥ 5 cm Durchmesser oder hohe absolute Lymphozytenzahl ($ALC \geq 25 \times 10^9/l$) sowie eingeschränkte Nierenfunktion), die diagnostisch erfasst werden müssen. Das Risiko kann sinken, wenn die Tumorlast unter Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) abnimmt (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Die Risikobewertung vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax beinhaltet die Beurteilung der Tumorlast inklusive einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels Computertomografie). Laborchemische Blutuntersuchungen sollten durchgeführt werden und zur Bestimmung des Elektrolytstatus (Kalium, Phosphat und Calcium) und anderer Werte (Kreatinin, Harnsäure) dienen. Vorbestehende Auffälligkeiten sollten entsprechend behoben werden. Bei allen Patienten sollten vor Gabe der ersten Dosis diese laborchemischen Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Nierenfunktion zu beurteilen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu behandeln. Laborchemische Blutuntersuchungen sollten während der Titrationsphase vor jeder nachfolgenden Dosiserhöhung erneut durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko für TLS besteht, sollten die Werte der laborchemischen Blutuntersuchungen sechs bis acht Stunden sowie 24 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax (Venclyxto®) kontrolliert werden.

Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Elektrolytstatus und Flüssigkeitshaushalt, die gegebenenfalls durch die Gabe harnsäuresenkender Arzneimittel und (intravenöse) Flüssigkeitsgabe korrigiert werden müssen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ab zwei Tage vor und am Tag der ersten Dosisgabe, sowie bei jeder nachfolgenden Dosiserhöhung, täglich 1,5 bis 2 l Wasser zu trinken. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann für Patienten, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für ein TLS, je nach Beurteilung durch den Arzt eine Hospitalisierung zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) nötig sein (siehe auch Abschnitt 4.8 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)). Eine Hospitalisierung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab.

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis von Venetoclax (Venclyxto®) beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden vier Wochen muss gemäß des Aufdosierungsschemas (Tabelle 3-23) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg erfolgen.

Tabelle 3-23: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax

Woche	tägliche Dosis Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 und danach	400 mg

Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)

Die Aufdosierungsphase über fünf Wochen hat den Zweck einer schrittweisen Verringerung der Tumorlast (Debulking) und das Risiko für ein TLS zu vermindern. Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits sechs bis acht Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Dosisanpassungen bei einem Tumorlysesyndrom

Deuten laborchemische Blutuntersuchungen auf ein TLS hin, sollte am nächsten Tag keine Dosis von Venetoclax verabreicht werden. Bilden sich die Werte innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der letzten Dosis zurück, kann die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Sollte die Normalisierung bei klinischen TLS-Fällen oder Veränderungen der laborchemischen Blutwerte länger als 48 Stunden dauern, sollte die Behandlung mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (Tabelle 3-24).

Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten

Eine Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) sollte bei jeder nicht hämatologischen Toxizität vom Grad 3 oder 4, Neutropenie vom Grad 3 oder 4 mit Infektion oder Fieber oder hämatologischer Toxizität vom Grad 4 mit Ausnahme von Lymphopenie abgesetzt werden. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert gesenkt wurde, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei erneutem Auftreten von Toxizität und allen nachfolgenden Fällen von Toxizität sollten die Empfehlungen zur Dosisreduzierung in Tabelle 3-24 befolgt werden, wenn die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) nach der Normalisierung zum Basiswert bzw. auf einen Toxizitätsgrad von 1 wieder aufgenommen wird. Bei Dosisreduzierungen auf unter 100 mg über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-24: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten für die Behandlung mit Venetoclax

Dosis bei Behandlungsunterbrechung	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme
400 mg	300 mg
300 mg	200 mg
200 mg	100 mg
100 mg	50 mg
50 mg	20 mg
20 mg	10 mg

a: Die angepasste Dosis sollte eine Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.
Quelle: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)

Bei Patienten, bei denen die Behandlung während der ersten fünf Wochen der Aufdosierungsphase länger als eine Woche bzw. im Falle einer Tagesdosis von 400 mg länger als zwei Wochen unterbrochen wurde, sollte das TLS-Risiko erneut beurteilt werden, um zu bestimmen, ob ein erneuter Behandlungsbeginn mit einer verringerten Dosis notwendig ist.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax (Venclyxto®) mit mittelstarken Inhibitoren von Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A (CYP3A-Inhibitor) zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte vermieden werden und es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) erforderlich, sollten die Einleitungs- und Titrationsdosen von Venetoclax (Venclyxto®) mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Nach Beendigung der Aufdosierungsphase

Bei Patienten, die eine stabile Tagesdosis von Venetoclax (Venclyxto®) erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50 % und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) um 75 % gesenkt werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden und es kann sein, dass die Dosis weiter angepasst werden muss. Zwei bis drei Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax (Venclyxto®) wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine spezifische Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter (> 65 Jahre) erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (creatinin-clearance, CrCl) ≥ 30 ml/min und < 90 ml/min) erforderlich. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 80 ml/min) benötigen gegebenenfalls eine intensivere Prophylaxe und Überwachung zur Minimierung des TLS-Risikos zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) und während der Aufdosierungsphase. Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder Dialysepatienten ist nicht erwiesen und es wurde keine Dosierungsempfehlung für diese Patienten festgelegt. Venetoclax (Venclyxto[®]) ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Zudem sind diese Patienten aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurde eine Tendenz zu vermehrten unerwünschten Ereignissen beobachtet. Daher sind diese Patienten zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Es wird nicht empfohlen Venetoclax (Venclyxto[®]) an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax (Venclyxto[®]) bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Venetoclax-(Venclyxto[®])-Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen mit Wasser jeden Tag jeweils ungefähr zur gleichen Zeit zu schlucken. Um das Risiko eines Wirksamkeitsverlustes zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerbrochen oder aufgelöst werden.

Während der Aufdosierungsphase sollte Venetoclax (Venclyxto[®]) morgens eingenommen werden, um die laborchemische Überwachung zu erleichtern.

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Versäumt ein Patient die Einnahme einer Dosis von Venetoclax (Venclyxto[®]) und sind nicht mehr als acht Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag nachholen. Sind mehr als acht Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen oder erbricht sich der Patient nach der Einnahme, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht mehr nachholen bzw. keine weitere Dosis mehr einnehmen, und am folgenden Tag wieder mit der Einnahme gemäß Dosierungsplan fortfahren.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Venetoclax oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax (Venclyxto[®]) mit starken CYP3A-Inhibitoren während des Behandlungsbeginns und der der Aufdosierungsphase sowie die gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorlysesyndrom

Venetoclax (Venclyxto[®]) kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen, aus der sich das Risiko eines TLS in der initialen fünföchigen Aufdosierungsphase ergibt. Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits sechs bis acht Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax (Venclyxto[®]) und bei jeder Dosiserhöhung auftreten. Das Risiko für eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren inklusive Begleiterkrankungen. Patienten mit einer hohen Tumorlast haben ein erhöhtes TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]). Eine eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl < 80 ml/min) erhöht dieses Risiko. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und harnsäuresenkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Falls nötig, sollte die Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. Die Anweisungen zur „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die gleichzeitige Gabe von Venetoclax (Venclyxto[®]) mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das TLS-Risiko zu Beginn und während der Aufdosierungsphase erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Auch Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp) und Brustkrebsresistenz-Protein (BCRP) können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Neutropenie

Neutropenien vom Grad 3 oder 4 wurden bei Patienten, die mit Venetoclax (Venclyxto®) behandelt wurden, beobachtet. Während des Behandlungszeitraums sollte das große Blutbild überwacht werden. Dosisunterbrechungen oder -senkungen werden für Patienten mit schwerer Neutropenie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)). Unterstützende Maßnahmen, einschließlich Anwendung antimikrobieller Substanzen bei Anzeichen einer Infektion, sollten in Betracht gezogen werden.

Impfung

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) wurden nicht untersucht. Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Venetoclax (Venclyxto®) erfolgt in erster Linie durch CYP3A.

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax (Venclyxto®) mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase ist aufgrund des erhöhten Risikos eines TLS kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax (Venclyxto®) mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Die Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren wurden bereits unter Dosierung und Art der Anwendung beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.5 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Der Verzehr von Grapefruitprodukten, Bitterorangen und Sternfrüchten (Karambole) sollte während der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) vermieden werden, da sie CYP3A-Inhibitoren enthalten.

P-gp und BCRP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren sollte bei Therapiebeginn und während der Aufdosierungsphase vermieden werden. Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®)).

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden. Alternative Behandlungsmöglichkeiten mit geringerer CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Wechselwirkung mit weiteren Medikamenten und weitere sonstige Wechselwirkungen

Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

Gallensäure-Komplexbildner

Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern mit Venetoclax (Venclyxto[®]) wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann. Wenn ein Gallensäure-Komplexbildner gleichzeitig mit Venetoclax angewendet werden muss, sollte die Fachinformation des Gallensäure-Komplexbildner beachtet werden, um das Risiko für eine Wechselwirkung zu reduzieren. Venetoclax (Venclyxto[®]) sollte mindestens vier bis sechs Stunden nach dem Komplexbildner angewendet werden.

Warfarin

In einer mit drei gesunden Probanden durchgeführten Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Venetoclax zusammen mit 5 mg Warfarin zu einem Anstieg der C_{max} und der AUC_{∞} von R-Warfarin und S-Warfarin um 18 % bis 28 %. Da Venetoclax (Venclyxto[®]) nicht bis zum Steady-State gegeben wurde, wird empfohlen, das internationale normalisierte Verhältnis (international normalized ratio, INR) bei Patienten, die Warfarin erhalten, engmaschig zu überwachen.

Substrate von P-gp, BCRP und OATP1B1

Venetoclax ist in vitro ein P-gp- und BCRP-Inhibitor und Organo-Anion-Transporter- (organic anion transporting polypeptide, OATP)-P1B1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venetoclax (Venclyxto[®]) sollte vermieden werden. Wenn ein P-gp- oder BCRP-Substrat mit geringer therapeutischer Breite erforderlich ist, sollte es vorsichtig angewendet werden. Bei einem oral anzuwendenden P-gp- oder BCRP-Substrat, das gegenüber einer Hemmung im Gastrointestinaltrakt empfindlich ist (z. B. Dabigatran-exetilat), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax (Venclyxto[®]) erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP1B1-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax (Venclyxto[®]) angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Die Anwendung von Venetoclax (Venclyxto[®]) während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Frauen sollten während der Anwendung von Venetoclax (Venclyxto[®]) und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Gebärfähige Frauen müssen daher während der Anwendung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) und bis zu 30 Tage nach der Behandlung hoch zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Venetoclax (Venclyxto[®]) die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringert, daher sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode einsetzen. Die Anwendung von Venetoclax (Venclyxto[®]) bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit und Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) unterbrochen werden. Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax (Venclyxto[®]) auf die Fertilität beim Menschen vor. Auf Basis der testikulären Toxizität bei Hunden, bei klinisch relevanter Exposition, kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto[®]) beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Venetoclax (Venclyxto[®]) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Patienten, die Venetoclax (Venclyxto[®]) anwendeten, wurde Fatigue beobachtet. Dieses ist zu berücksichtigen, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt werden.

Überdosierung

Ein spezielles Antidot für Venetoclax (Venclyxto[®]) existiert nicht. Im Fall einer Überdosierung von Venetoclax (Venclyxto[®]) sollte der Patient engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten. Während der Aufdosierungsphase sollte die Therapie unterbrochen werden und die Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines TLS (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit, Krampfanfälle, unregelmäßiger Herzschlag, dunkler oder trüber Urin, ungewohnte Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen und Blähungen) sowie anderer Toxizitäten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem Anhang II B/C der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®]) entnommen (1).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®]), Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II D/E der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto®) entnommen (1).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-25: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	fällig im
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um das allgemeine Sicherheitsprofil zu bestätigen und das Risiko von Richter-Transformationen/ sekundären primären malignen Erkrankungen zu prüfen, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der MURANO-Studie, die bei Patienten mit wiederaufgetretener oder refraktärer CLL Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegen Bendamustin in Kombination mit Rituximab vergleicht, ein.	März 2018

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-26: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	fällig im
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax weiter zu bestätigen, reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den klinischen Studienbericht zur Studie M14-032 ein, die Venetoclax bei Patienten mit wiederaufgetretener oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Behandlung mit Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs untersucht.	März 2018

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Tabelle VI.1.4 (Summary Table of Risk Minimisation Measures des RMP; Version 2.0) entnommen (2). Eine Veröffentlichung des EPAR lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

Tabelle 3-27: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Tumorlysesyndrom (TLS)	<p>Dosierung und Art der Anwendung, einschließlich prophylaktische Bestimmungsmethoden für TLS, sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten eines TLS sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet.</p> <p>Das TLS wird in Abschnitt 4.8 der SmPC beschrieben.</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Verpackungsdesign und Beschriftung, um Einhaltung der Aufdosierungsphase zu erleichtern • Packungsbeilage 	keine
Neutropenie	<p>Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten einer Neutropenie sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
embryonale/fötale Toxizität	<p>Aussagen zur embryonalen/fötalen Toxizität befinden sich in Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3 der SmPC.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine
testikuläre Toxizität	<p>Aussagen zur testikulären Toxizität befinden sich in Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3 der SmPC.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine
Medikationsfehler	<p>Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Aussagen zu Überdosierung befinden sich in Abschnitt 4.9 der SmPC.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Während der ersten vier Wochen der Aufdosierungsphase wird jede Packung wöchentlich an den Patienten abgegeben. • Beschriftung und Verpackungslayout (Primär- und äußere Verpackung) wurden entworfen, um Medikationsfehler zu minimieren. • Packungsbeilage 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
schwere Infektion	<p>Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.</p> <p>Unterstützende Maßnahmen bei Infektionen, die mit einer Neutropenie in Verbindung gebracht werden, werden in Abschnitt 4.4 der SmPC beschrieben.</p> <p>Die beobachteten Infektionen und Befälle sind Abschnitt 4.8 der SmPC tabellarisch dargestellt.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine
Richter-Transformation	<ul style="list-style-type: none"> • Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. 	keine
Arzneistoffinteraktionen mit CYP3A-Induktoren, CYP3A-Inhibitoren	<p>Kontraindikationen für starke CYP3A-Inhibitoren während der Aufdosierungsphase sowie Zubereitungen, die Johanniskraut (CYP3A-Induktor) enthalten, sind in Abschnitt 4.3 der SmPC aufgeführt.</p> <p>Zusätzliche Anweisungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren werden in Abschnitt 4.4 der SmPC zur Verfügung gestellt.</p> <p>Arzneistoffinteraktionen, die eine Dosisanpassung oder eine Überwachung erfordern, sind in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5 der SmPC aufgeführt.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Studien zur Kanzerogenität	<p>Aussagen zu Studien zur Kanzerogenität befinden sich in Abschnitt 5.3 der SmPC.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. 	keine
Sicherheit bei schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 der SmPC informiert darüber, dass Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen noch nicht etabliert sind.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine
Sicherheit bei schweren Nierenfunktionsstörungen	<p>Abschnitt 4.2 der SmPC informiert darüber, dass Wirksamkeit und Sicherheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen noch nicht etabliert sind.</p> <p><u>weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsbeilage 	keine
Sicherheit bei Langzeitexposition (> 12 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Angabe zur medianen Behandlungsdauer ist in Abschnitt 5.1 der SmPC enthalten. • verschreibungspflichtiges Medikament • Die Behandlung sollte durch einen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. 	keine
Quelle: RMP zu Venetoclax (Venclyxto®) (Version 2.0) (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten. Die Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Venetoclax (Venclyxto[®]) entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclyxto[®] - Venetoclax. 2016.
2. AbbVie Inc. (AbbVie). Risk Management Plan for Venetoclax (Venclyxto[®]). 2016.