

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von VenR.....	16
Tabelle 1-9: Ergebnisse für Mortalität	23
Tabelle 1-10: Ergebnisse für Morbidität	24
Tabelle 1-11: Ergebnisse für Symptomatik.....	25
Tabelle 1-12: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	27
Tabelle 1-13: Ergebnisse für Verträglichkeit	28
Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	42
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
AHR	Anhebungsregel
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BR	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
CD	cluster of differentiation
CIT	Chemo-Immuntherapie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission (complete remission)
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration)
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CYP	Cytochrom P450
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DOR	Ansprechdauer (duration of response)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
FV	finale Visite
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard-Ratio
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IgHV	variable Genregion der schweren Immunglobulinkette (immunoglobulin heavy-chain variable-region gene)
IgHVunmut	keine Mutation im IgHV-Gen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory)
Min	Minimum
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MW	Mittelwert
NB	nicht berechenbar
nPR	noduläre partielle Remission
ORR	Gesamtansprechrates (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PH	proportional hazard
PR	partielle Remission
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TP53mut	Mutation im TP53-Gen
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)
UE	unerwünschtes Ereignis
VenR	Venetoclax in Kombination mit Rituximab
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	L01XX52
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Wirkmechanismus von Venetoclax

Als hochspezifischer Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (Bcl-2) beruht die Wirkung von Venetoclax auf der gezielten und direkten pharmakologischen Beeinflussung der Bcl-2-Homöostase, durch welche die Apoptosefähigkeit einer malignen Zelle wiederhergestellt wird. Bei einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist die Expression von antiapoptotischem Bcl-2 stark erhöht und dadurch die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt.

Durch eine gestörte Apoptose kann die Wirksamkeit bisheriger Anti-CLL-Behandlungen mit Chemotherapeutika, Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) und Antikörpern beeinträchtigt sein. Venetoclax wirkt durch die Bindung an das antiapoptotische Bcl-2 direkt am Ende der Apoptose-Signalkaskade. Da Venetoclax unabhängig vom TP53-Mutationsstatus (Mutationsstatus des Gens des Tumorsuppressorproteins 53) direkt Apoptose induziert, kann auch bei Lymphomen, die eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder TP53-Mutationen (TP53mut) aufweisen, eine gleiche Wirksamkeit von Venetoclax gezeigt werden.

Synergistischer Wirkmechanismus von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen des CD20-Antikörpers (cluster of differentiation 20) Rituximab und des Bcl-2-Inhibitors Venetoclax wird die Apoptose von verschiedenen Angriffspunkten ausgelöst. Rituximab induziert die Apoptose durch Bindung an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Venetoclax bindet an das antiapoptotische Bcl-2,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wodurch es zur Freisetzung von proapoptischen Regulatorproteinen kommt und wiederum die Apoptose eingeleitet wird.

Durch die unterschiedlichen Ansatzpunkte von Venetoclax und Rituximab können auch bezüglich der Bcl-2- und CD20-Expression heterogene Tumorzellen adressiert werden, so dass zusätzlich der Resistenzbildung gegenüber einem der Wirkstoffe vorgebeugt werden kann.

Der synergistische Wirkmechanismus von Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) resultiert in einer sehr schnellen Wirksamkeit, die zudem eine Selektion aggressiver Klone verhindern könnte.

Unter Therapie mit VenR werden tiefe Remissionen mit einem langen progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erreicht. Die Therapie mit VenR geht – als einzige der zielgerichteten Therapieoptionen – mit einer begrenzten Therapiedauer einher.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Venetoclax (Venclyxto [®]) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	31. Oktober 2018	A
Venclyxto [®] wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder • die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. 	05. Dezember 2016 ^b	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Anwendungsgebiet A wurde der Status von Venetoclax als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens aufgehoben. Aus diesem Grund werden für Anwendungsgebiet B Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO übermittelt.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entfällt	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^b
	2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
B	1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
	2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Ibrutinib oder IdeR oder BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Vom G-BA wurden die folgenden CIT als etablierte und zugelassene Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen CIT festgelegt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der ZVT umfasst.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet A

Am 25. Oktober 2017 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-170) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für VenR fest. Der G-BA teilt Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen ein und benennt folgende ZVT:

Teilpopulation I (Chemo-Immuntherapie (CIT)-Population): Patienten ohne del(17p) und/oder Mutation im TP53-Gen (TP53mut), für die eine CIT angezeigt ist.

- Eine patientenindividuelle CIT nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Teilpopulation II (Hochrisiko-Population): Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

- Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR) oder best supportive care (BSC)

Vom G-BA wurden für die Teilpopulation I (CIT-Population) die folgenden CIT als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen CIT festgelegt: Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR), Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) und Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (CbR). Gemäß G-BA ist für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und ohne del(17p) zusätzlich auch Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der ZVT umfasst.

Für Teilpopulation II (Hochrisiko-Population) konkretisiert der G-BA, dass BSC nur für die Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat.

Anwendungsgebiet B

Am 9. März 2018 legte der G-BA in einem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-304) die ZVT für Venetoclax fest. Innerhalb des Anwendungsgebietes B differenziert der G-BA zwischen zwei Patientenpopulationen:

Teilpopulation I: Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Teilpopulation II: Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

Die folgenden Therapien wurden für beide Teilpopulationen als ZVT festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ibrutinib oder IdeR oder BSC

Für Teilpopulation I konkretisierte der G-BA, dass BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat, eine ZVT darstellt.

Für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit einem BCRi versagt hat, gilt jedoch die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi als zweckmäßig. Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL.

Nach Leitlinien und Expertenmeinungen stellt BSC jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind. BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption in den Anwendungsgebieten A und B dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anwendungsgebiet A

Die Recherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) lieferten die pivotale Zulassungsstudie GO28667 (MURANO). Die MURANO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib, die VenR gegenüber BR vergleicht. Für die CIT-Population und die Hochrisiko-Population wird der Zusatznutzen auf Basis von Daten anhand der entsprechenden Patienten aus der MURANO-Studie abgeleitet. Die Daten der Gesamtpopulation wurden unterstützend dargestellt.

Auf Basis der MURANO-Studie wird anhand von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der medizinische Zusatznutzen für die beiden Teilpopulationen beschrieben.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von VenR

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,50 [0,30; 0,85]; 0,0093	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test)	0,32 [0,10; 1,02] 0,0426	Beträchtlich
<i>Analyse zur AHR₁₅</i> ^d [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	[0,14; 0,75] 0,0544	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt <i>Population</i>	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Hochrisiko-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,53 [0,29; 0,98]; 0,0409	Nicht quantifizierbar ^e
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
Gesamtpopulation		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,16 [0,12; 0,23]; < 0,0001	- ^c
CIT-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,0001	Erheblich
Hochrisiko-Population		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,18 [0,12; 0,28]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, komplette Remissionsrate, partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
Gesamtpopulation		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,38 [1,24; 1,53]; < 0,0001	- ^c
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,10; 0,23]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,19 [1,92; 5,30]; < 0,0001	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,11 [0,95; 1,30]; 0,1880	
CIT-Population		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,16 [1,05; 1,29]; 0,0051	Erheblich
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,14 [0,07; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	2,38 [1,19; 4,74]; 0,0139	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	0,93 [0,74; 1,16]; 0,5238	
Hochrisiko-Population		
ORR RR [95 %-KI]; p-Wert	1,57 [1,33; 1,85]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
DOR^f HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,15 [0,08; 0,26]; < 0,0001	
CR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	4,96 [2,14; 11,50]; 0,0002	
PR-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	1,24 [1,00; 1,54]; 0,0529	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Minimale Resterkrankungsrate im Blut		
<i>Gesamtpopulation</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,57 [2,74; 4,66]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
MRD-Rate RR [95 %-KI]; p-Wert	3,98 [2,75; 5,75]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,19 [0,13; 0,28]; < 0,0001	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,07; 0,26]; < 0,0001	Erheblich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar ^e
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
EQ-5D-VAS		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen^h		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,52 [0,30; 0,91]; 0,0180	- ^c
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,87 [0,50; 1,52]; 0,6334	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI] p-Wert ^b (Log-Rank-Test)	0,42 [0,16; 1,11] 0,0652	Beträchtlich
<i>Analyse zur AHR₁₅^d</i> [85 %-KI] p-Wert (Cox-PH-Model)	[0,21; 0,86] 0,0795	
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,06 [0,41; 2,75]; 0,9005	Nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Hochrisiko-Population</i>		
Zeit bis zum Wiederauftretenⁱ HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,59 [0,29; 1,21]; 0,1455	Nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten^j HR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,70 [0,35; 1,43]; 0,3295	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		
Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen ^g		
Verträglichkeit		
Jegliche SUE		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,65 [0,46; 0,91]; 0,0105	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,39 [0,20; 0,76]; 0,0046	Beträchtlich
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,80 [0,53; 1,20]; 0,2729	Kein zusätzlicher Schaden
Jegliche UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,09 [0,86; 1,38]; 0,4553	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,04 [0,69; 1,57]; 0,8474	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,14 [0,85; 1,54]; 0,3673	Kein zusätzlicher Schaden
Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten		
<i>Gesamtpopulation</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,84 [0,43; 1,64]; 0,6130	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	0,36 [0,09; 1,40]; 0,1252	Kein zusätzlicher Schaden
<i>Hochrisiko-Population</i>		
HR [95 %-KI]; p-Wert	1,12 [0,51; 2,50]; 0,7733	Kein zusätzlicher Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
UE von speziellem Interesse		
<i>Gesamtpopulation</i>		
Erhöhtes ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k 2,94 [0,59; 14,57]; 0,1651 0,31 [0,12; 0,78]; 0,0080	- ^c
<i>CIT-Population</i>		
Erhöhtes ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k NB [NB; NB]; NB ^k 4,47 [0,22; 91,38]; 0,3311 0,43 [0,08; 2,36]; 0,3178	Kein zusätzlicher Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt Population	Ergebniszusammenfassung VenR vs. BR ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Hochrisiko-Population		
Erhöhtes ALT/AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert Tumorlysesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert Infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) HR [95 %-KI]; p-Wert	NB [NB; NB]; NB ^k 0,19 [0,01; 3,98]; 0,2868 NB [NB; NB]; NB ^k 1,96 [0,36; 10,71]; 0,4270 0,28 [0,09; 0,87]; 0,0172	Kein zusätzlicher Schaden
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Mai 2018</p> <p>b: Stratifizierte Analyse</p> <p>c: Die Gesamtpopulation wird unterstützend dargestellt.</p> <p>d: Zusätzliche Analysen gemäß IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; bedingte Erhöhung des Signifikanzniveaus auf $\alpha = 0,15$</p> <p>e: Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht, da zwar ein aktiver Vergleich vorliegt, die Therapie im Vergleichsarm jedoch nicht die ZVT abbildet.</p> <p>f: Nur Patienten mit Ansprechen gingen in die Analyse ein.</p> <p>g: Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten zu Baseline im VenR-Arm und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.</p> <p>h: Vorhandensein von B-Symptomen wird definiert durch die Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärliches Fieber > 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust > 10 %.</p> <p>i: Die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde.</p> <p>j: Die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline B-Symptomfreiheit dokumentiert wurde.</p> <p>k: Nicht berechenbar, da in einem oder beiden Behandlungsarmen 0 Ereignisse vorlagen.</p> <p>AHR: Anhebungsregel; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; NB: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PH: proportional hazard; PR: partielle Remission; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VenR: Venetoclax in Kombination mit Rituximab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Mortalität

Für die CIT-Population war bezüglich der Mortalität ein Vorteil für die Behandlung mit VenR belegt. Dieser Vorteil resultierte aus dem statistisch signifikanten Vorteil aufgrund des p-Werts aus dem stratifizierten Log-Rank-Test für VenR im Vergleich zu BR im Endpunkt OS. Laut dem statistischen Analyseplan der Studie handelt es sich beim Log-Rank-Test um den primären statistischen Test zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Therapieeffektes. Die Anwendung der Anhebungsregel (AHR₁₅) gemäß dem Arbeitspapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bestätigt somit die bereits mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests gezeigte Überlegenheit von VenR gegenüber BR in der CIT-Population. In der CIT-Population war das Risiko zu versterben bei einer Therapie mit VenR um 68 % reduziert.

Auch für die Hochrisiko-Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten einer Therapie mit VenR. In der Hochrisiko-Population war das Risiko zu versterben bei einer Therapie mit VenR um 47 % reduziert.

Morbidität

Für die CIT-Population ergaben sich bezüglich der Morbidität Vorteile für eine Behandlung mit VenR. Hier bestanden für die Endpunkte PFS, Gesamtansprechrates (ORR), Ansprechdauer (DOR), komplette Remissionsrate (CR-Rate), minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR. Bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen wurde, wie im IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen vorgeschlagen, eine Erhöhung des Signifikanzniveaus auf 15 % durchgeführt. Dadurch ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen für die CIT-Population.

Für die Hochrisiko-Population ergaben sich bezüglich der Morbidität ebenfalls Vorteile für eine Behandlung mit VenR. Hier bestanden für die Endpunkte PFS, ORR, DOR, CR-Rate, MRD-Rate im Blut und Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von VenR.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der damit einhergehenden starken Verzerrung der Ergebnisse zur Morbidität und Symptomatik für die patientenberichteten Endpunkte European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D-VAS) fließen deren Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens für die beiden Teilpopulationen ein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Daten und der damit einhergehenden starken Verzerrung der Ergebnisse zur Lebensqualität für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 fließen dessen Ergebnisse nicht in die Ableitung des Zusatznutzens für die beiden Teilpopulationen ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von VenR war sowohl für die CIT-Population als auch für die Hochrisiko-Population insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich in der CIT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VenR.

Unter VenR auftretende Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Höhergradige Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten.

Anwendungsgebiet B

Die Recherchen nach weiteren Untersuchungen lieferten die beste verfügbare Evidenz in Form der pivotalen Zulassungsstudie M13-982 und der supportiven Studie M14-032. Die M13-982 und die M14-032 sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Interventionsstudien zur Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax.

Auf dieser Basis wird anhand von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit der medizinische Zusatznutzen für die beiden Teilpopulationen beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studien mit Venetoclax

Tabelle 1-9: Ergebnisse für Mortalität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
n/N (%) ^c	39/131 (29,8)	3/14 (21,4)
1-Jahres-Überlebensrate	88,3 %	92,3 %
2-Jahres-Überlebensrate	71,4 %	68,4 %
Median in Monaten [95 %-KI]	38,8 [34,1; NB]	NB [16,2; NB] ^d
<p>a: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032. b: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032. c: Die Patienten standen im Median für 17,2 Monate (Studie M13-982) bzw. 18 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung. d: Das erste Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers lag bei 20,2 Monaten.</p>		
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse für Morbidität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n/N (%)	66/131 (50,4)	5/14 (35,7)
1-Jahres-Rate	73,9 %	83,9 %
2-Jahres-Rate	50,3 %	49,0 %
Median in Monaten [95 %-KI]	24,7 [21,8; 30,2]	21,9 [8,1; NB]
Gesamtansprechrage (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n/N (%)	89/131 (67,9)	9/14 (64,3)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n ^c	89	9
Median in Monaten [Min; Max]	1,6 [0,7; 5,7]	2,6 [1,6; 11,0]
Mittelwert (SD)	1,71 (1,00)	3,63 (2,95)
Ansprechdauer (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n/N (%) ^d	35/89 (39,3)	3/9 (33,3)
Median in Monaten [95 %-KI]	33,2 [24,9; NB]	16,6 [10,1; NB]
Komplette Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n/N (%)	21/131 (16,0)	2/14 (14,3)
Partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)		
n/N (%)	68/131 (51,9)	7/14 (50,0)
Minimale Resterkrankungsrate		
n/N (%)	33/131 (25,2)	3/14 (21,4)
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl^e		
N ^f /N ^g (%)	70/73 (95,9)	Nicht erhoben
Median in Monaten [95 %-KI]	0,3 [0,3; 0,3]	Nicht erhoben
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung		
n/N (%)	59/131 (45,0)	6/14 (42,9)
Median in Monaten [95 %-KI]	28,8 [21,0; NB]	22,5 [9,4; NB]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
<p>a: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032. b: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032. c: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR d: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) e: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben. f: Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl > 5 × 10⁹/L und einer 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl g: Es wurden nur Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl > 5 × 10⁹/L in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die nie eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl erreichten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NB: nicht berechenbar; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 1-11: Ergebnisse für Symptomatik

Nutzendimension Endpunkt/	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)		
<i>Erschöpfung</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-6,86 (23,46)	-16,67 (37,95)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,31 (23,53)	-15,81 (35,13)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (19,55)	-12,50 (25,00)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,61 (17,60)	-2,56 (11,48)
<i>Schmerzen</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	1,42 (32,75)	-12,50 (15,96)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	0,14 (28,78)	-3,85 (18,20)
<i>Atemlosigkeit</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-10,14 (25,21)	8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,29 (30,43)	-5,13 (38,12)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt/	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
<i>Schlaflosigkeit</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-7,25 (26,21)	-8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,06 (25,03)	-20,51 (32,03)
<i>Appetitlosigkeit</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (17,90)	-16,67 (33,33)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,16 (30,57)	-10,26 (25,04)
<i>Verstopfung</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (17,78)	-16,67 (19,25)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,45 (25,89)	-2,56 (28,74)
<i>Diarrhö</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,07 (31,40)	-8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,89 (26,35)	12,82 (32,03)
<i>Finanzielle Belastung</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,90 (25,17)	-8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,19 (23,35)	-2,56 (21,35)
EQ-5D-VAS		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	11,12 (16,31)	10,25 (9,39)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,40 (21,67)	6,50 (26,78)
MDASI^c		
<i>Symptom-Schweregrad</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-0,56 (1,32)	Nicht erhoben
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,01 (1,33)	Nicht erhoben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt/	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
<i>Symptom-Beeinträchtigung</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-1,20 (2,06)	Nicht erhoben
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,24 (2,73)	Nicht erhoben
<p>a: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032. b: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032. c: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FV: finale Visite; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 1-12: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	4,26 (22,16)	14,58 (23,94)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,25 (24,22)	3,85 (24,68)
<i>Körperliche Funktion</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	6,38 (15,65)	8,33 (17,53)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,46 (20,86)	9,74 (26,89)
<i>Rollenfunktion</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,43 (27,23)	16,67 (23,57)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,74 (30,30)	24,36 (31,63)
<i>Kognitive Funktion</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (15,56)	8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,48 (20,77)	7,69 (17,50)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
<i>Emotionale Funktion</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,25 (20,29)	4,17 (14,43)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,55 (19,44)	3,85 (15,82)
<i>Soziale Funktion</i>		
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	14,13 (24,08)	8,33 (16,67)
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,17 (27,62)	12,82 (22,72)
a: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.		
b: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FV: finale Visite; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung		

Tabelle 1-13: Ergebnisse für Verträglichkeit

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
Verträglichkeit		
Gesamtrate UE		
n/N (%)	130/131 (99,2)	14/14 (100,0)
Gesamtrate SUE		
n/N (%)	75/131 (57,3)	7/14 (50,0)
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
n/N (%)	109/131 (83,2)	13/14 (92,9)
UE, die zum Therapieabbruch führten		
n/N (%)	26/131 (19,8)	1/14 (7,1)
UE von speziellem Interesse		
<i>Tumorlysesyndrom</i>		
n/N (%)	5/131 (3,8)	1/14 (7,1)
<i>Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>		
n/N (%)	74/131 (56,5)	6/14 (42,9)
<i>Infektionen (CTCAE- Grad ≥ 3)</i>		
n/N (%)	34/131 (26,0)	2/14 (14,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	Teilpopulation I ^a	Teilpopulation II ^b
<i>Sekundäres Primärmalignom</i> n/N (%)	36/131 (27,5)	2/14 (14,3)
<i>Medikamenteninduzierte Leberschädigung</i> n/N (%)	0/131 (0)	0/14 (0)
<i>Thrombozytopenie (CTCAE- Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	35/131 (26,7)	6/14 (42,9)

a: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.
b: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.

CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität

In Teilpopulation I lagen die 1-Jahres-Überlebensrate bei 88,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 71,4 %. Das mediane OS wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt.

In Teilpopulation II lagen die 1-Jahres-Überlebensrate bei 92,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 68,4 %. Das mediane OS wurde nicht erreicht.

Morbidität

Sowohl ORR, CR, PR und TTR als auch die MRD-Negativität zeigen, dass Venetoclax zu einem tiefen und schnellen Ansprechen führt.

Die Ergebnisse zur DOR und zum PFS zeigen ein andauerndes Ansprechen, so dass wenige Therapiewechsel unter einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax notwendig sind.

Ergebnisse aus der Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MDASI), aus der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die Ergebnisse der EQ-5D-VAS zeigen, dass Venetoclax zu einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigen eine generelle Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Venetoclax. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich somit auf eine gesteigerte Lebensqualität in für CLL-Patienten wichtigen Bereichen aus und ist somit direkt patientenrelevant.

Verträglichkeit

Die bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut. Die unter der Therapie mit Venetoclax beobachteten Neutropenien,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektionen und sekundären Primärmalignome sind aufgrund der Dauer und Schwere der Erkrankung sowie der hohen Anzahl an Vortherapien zu erwarten gewesen.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Ja. Beträchtlich (Hinweis)
	2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ja. Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
B	1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Ja. Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
	2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Ja. Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; TP53mut: Mutation im TP53-Gen

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

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A

Beschreibung des Zusatznutzens für die CIT-Population

Mortalität

Die Ergebnisse für das OS zeigen unter einer Therapie mit VenR für die CIT-Population ein stark reduziertes Risiko zu versterben; dies resultiert in einer mindestens moderaten Verlängerung des Überlebens und bedeutet eine deutliche Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich für die CIT-Population **ein beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht. Die Ergebnisse für die CIT-Population zeigen für die VenR-Therapie ein stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod. Zusätzlich wird dieser Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für PFS lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

ORR, DOR, CR-Rate und PR-Rate ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst tiefen und andauernden Remission. Die andauernde Remission bedeutet für die Patienten eine längere krankheitsfreie Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. Die Ergebnisse für ORR und CR für die CIT-Population zeigen einen deutlichen Vorteil beim Ansprechen auf eine Therapie mit VenR. Die Nachhaltigkeit dieses Vorteils spiegelt sich in den Ergebnissen zur DOR wider: unter einer Therapie mit VenR war die mediane Zeit bis zu Progression/Rezidiv oder Tod deutlich verlängert. Insgesamt stellt dieser Vorteil eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Für ORR, CR, PR und DOR lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, für PFS und sogar OS identifiziert werden. Patienten, die dieses tiefe Ansprechen erreichen, können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen. Dies stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar, und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens sprechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die MRD-Rate lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigt eine messbare Verzögerung der nächsten Therapielinie. Die Notwendigkeit einer neu einsetzenden Therapie wird verringert und die damit einhergehenden Nebenwirkungen werden reduziert, je länger der Zeitraum bis zur nächsten Therapie ist. Dieser Vorteil von VenR für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung in der CIT-Population stellt eine erhebliche und langfristige Verbesserung der Morbidität dar, und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung lässt sich daher für die CIT-Population **ein erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Die Ergebnisse für die Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen zeigen, dass durch VenR die für den Patienten einschränkende Symptomatik abgeschwächt wird. Da B-Symptome unter anderem ein Anzeichen für einen Progress sein können, ist die vorliegende Verbesserung für die Patienten besonders relevant. Dies stellt eine spürbare Linderung der Erkrankung dar, und man kann in diesem Fall von einer bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens sprechen.

Für die Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen lässt sich daher für die CIT-Population ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten. Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von B-Symptomen ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von VenR ist insgesamt günstig, abschätzbar und entspricht den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Es traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung mit VenR schließen lassen. Die unter der Therapie mit VenR beobachteten Neutropenien waren durch die im Studienprotokoll empfohlenen therapeutischen Maßnahmen gut behandelbar und führten nicht zu einer höheren Anzahl von Infektionen im VenR-Arm. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad ≥ 3 (gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse) lag die Rate der Neutropenien im VenR-Arm höher als im BR-Arm, aber die Rate an febrilen Neutropenien war unter einer Therapie mit VenR niedriger als unter BR. Der in der CIT-Population bei den SUE gezeigte Vorteil zugunsten von VenR bedeutet für den Patienten eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

In der CIT-Population ist bezüglich der SUE auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** zu schließen. Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigt sich **kein zusätzlicher Schaden**.

Abschließende Bewertung

Vor der Verfügbarkeit von VenR gab es keine Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die CIT-Population direkt vergleichende Daten gegenüber der ZVT aus einer Subpopulation der RCT MURANO vor. Für die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden.

Zusammenfassend ist für VenR bei vorbehandelten Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT eingezeigt ist, (CIT-Population) **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Beschreibung des Zusatznutzens für die Hochrisiko-Population

Für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens liegen für die Hochrisiko-Population Daten aus einer Subpopulation der RCT MURANO vor. Die Ergebnisse für das OS, PFS, ORR, CR, MRD-Negativität und die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung zeigen jeweils einen deutlichen Vorteil zugunsten von VenR. Bezüglich der Verträglichkeit traten auch in der Hochrisiko-Population keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu BR auf einen zusätzlichen Schaden schließen lassen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem Vorteil für die Therapie mit VenR als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt.

Für VenR ist zusammenfassend bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL (Hochrisiko-Population) **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

Anwendungsgebiet B

Mortalität

Die geschätzte Überlebensrate von 71,4 % nach 24 Monaten in der Teilpopulation I deutet für diese Patientenpopulation auf ein vergleichbares Überleben unter einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin wie bei einer Therapie mit Ibrutinib. Auch in der Teilpopulation II wurde nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 68,4 % gezeigt. Patienten, die Ibrutinib aufgrund von Progress oder Unverträglichkeit absetzen müssen, haben normalerweise eine sehr kurze mediane Überlebenszeit von nur 3,1 Monaten.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich daher sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

ORR, CR und partielle Remission (PR) sowie das Erreichen von MRD-Negativität bilden das Ansprechen auf eine Therapie ab. Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer CR und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt. Bei Erreichen einer CR kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit in einem gesteigerten Wohlbefinden führen. Die Ergebnisse zur TTR zeigen, dass unter Behandlung mit Venetoclax ein besonders schnelles Ansprechen erzielt wird.

Die Ergebnisse zu DOR und PFS bestätigen ein andauerndes Ansprechen auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Ein über einen langen Zeitraum anhaltendes Ansprechen führt zu einer verminderten Symptomlast. Weiter weisen die Ergebnisse zu PFS auf eine geringe Notwendigkeit eines Therapiewechsels unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin.

Die Ergebnisse anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS sowie ergänzend für Teilpopulation I durch den MDASI zeigen eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund des tiefen, schnellen und andauernden Ansprechens, wenigen Therapiewechsels sowie der Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Morbidität sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der patient-reported outcomes (PRO), bestimmt anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigen eine generelle Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Eine durch den Patienten wahrnehmbare, positive Auswirkung auf die Lebensqualität ist direkt patientenrelevant. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich somit auf eine gesteigerte Lebensqualität in für CLL-Patienten wichtigen Bereichen aus.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund der teilweise klinisch relevanten Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Lebensqualität sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Es traten im Verlauf der Studien keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteltherapien der CLL auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung in den beiden Teilpopulationen mit Venetoclax schließen lassen. Die bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist für die Nutzendimension Verträglichkeit sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II auf **keinen zusätzlichen Schaden zu** schließen.

Abschließende Bewertung

Trotz der Optimierung von klassischen antineoplastischen Anti-CLL-Behandlungen und dem Erfolg der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Therapien gibt es insbesondere bei CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, einen therapeutischen Bedarf.

Venetoclax als Monotherapie schließt die Versorgungslücke der CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, sowie die der Rezidivpatienten, die starke infusionsbedingte Reaktionen auf Rituximab haben oder eine Infusionstherapie ablehnen.

Grundlage dafür, dass Venetoclax insbesondere die genannte Versorgungslücke schließen kann, ist der neuartige Wirkmechanismus.

Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für Teilpopulationen I und II ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Venetoclax als Monotherapie gesehen.

Zusammenfassend ist für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten (Teilpopulation I), bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (Teilpopulation II), ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten.

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

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

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

Anwendungsgebiet A

Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, wurden anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie mit VenR und des medizinischen Bedarfs in der Indikation CLL im Rahmen der Zulassungserweiterung in Europa als Zielpopulation charakterisiert.

Anwendungsgebiet B

Erwachsene CLL-Patienten, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. erwachsene CLL-Patienten ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT 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 im Rahmen der europäischen Erstzulassung als Zielpopulation charakterisiert.

Ein großer Teil des Anwendungsgebietes der Venetoclax-Monotherapie umfasst vorbehandelte Patienten. Diese sind jedoch auch Teil des Anwendungsgebietes der neu zugelassenen Kombinationstherapie VenR.

Für vorbehandelte Patienten ist grundsätzlich VenR geeigneter als eine Venetoclax-Monotherapie, da unter VenR bei diesen Patienten eine sehr hohe Rate an tiefen Remissionen erreicht wurde und die Kombinationstherapie mit einer auf maximal zwei Jahre begrenzten Therapiedauer einhergeht.

Im Anwendungsgebiet von Venetoclax als Monotherapie sind zusätzlich noch Erstlinien-Patienten enthalten, die entsprechend der Fachinformation nicht mit VenR behandelt werden können. Es handelt sich dabei um solche Patienten in der Erstlinientherapie, die eine CLL mit del(17p) oder TP53mut aufweisen und für BCRi ungeeignet sind. Für diese Patienten stellt die Venetoclax-Monotherapie die einzige Therapieoption dar, da eine Therapie mit BCRi nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

möglich ist. Eine Nichteignung für BCRi ist nicht strikt definiert, sondern ergibt sich aus dem wirkstoffspezifischen Sicherheitsprofil der bislang zugelassenen Substanzen Ibrutinib und Idelalisib.

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

Trotz der Entwicklung von zielgerichteten Therapien und der breiten Verfügbarkeit von CIT gibt es insbesondere bei Patienten mit einer rezidierten/refraktären chronischen lymphatischen Leukämie (R/R-CLL) und solchen, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und nicht für einen BCRi geeignet sind, weiterhin einen hohen Bedarf an sicheren, verträglichen und hoch wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg.

Anwendungsgebiet A

Für Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, standen bisher CIT sowie zwei zielgerichtete Therapien (BCRi: Idelalisib und Ibrutinib) zur Verfügung.

Das Erreichen einer tiefen und langanhaltenden Remission konnte trotz der vorhandenen derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten in der CLL bisher nicht gezeigt werden. Der langanhaltende Therapieerfolg in der R/R-CLL hängt in großem Maße von dem Erreichen einer MRD-Negativität ab. Tiefe molekulare Remissionen sind mit einem langen PFS und auch OS assoziiert und ermöglichen zukünftig Therapiepausen.

Weiterhin besteht auch ein therapeutischer Bedarf an Therapien, die einen konsistenten Therapieerfolg über alle Risikogruppen zeigen. Studien mit intensiven CIT belegten den prognostischen Wert von Patientencharakteristika wie del(17p), TP53mut oder IgHVunmut (keine Mutation in der variablen Genregion der schweren Immunglobulinkette). Mit der MURANO-Studie kann gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von VenR unabhängig von spezifischen Patientencharakteristika und Prognosefaktoren ist und die Kombinationstherapie den therapeutischen Bedarf auch für Hochrisikopatienten deckt.

Vor der Verfügbarkeit von VenR gab es keine Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer eine tiefe und lang anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat. Die Möglichkeit, ein zielgerichtetes, chemotherapiefreies Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Anwendungsgebiet B

In der Rezidivtherapie standen bislang IdeR sowie Ibrutinib als Therapieoptionen bei Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut zur Verfügung, in der Primärtherapie wird bislang vorrangig Ibrutinib empfohlen. Sollte ein Patient mit del(17p) und/oder TP53mut sich nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Ibrutinib qualifizieren, sind die Venetoclax-Monotherapie, IdeR sowie VenR für vorbehandelte Patienten therapeutische Optionen. Hier wird die therapeutische Entscheidung u. a. an das Nebenwirkungsprofil und an bestehende Komorbiditäten angepasst.

In der Phase-III-Studie MURANO zeigte VenR eine sehr hohe Rate an tiefen Remissionen bei Patienten mit R/R-CLL, so dass diese Option für Rezidivpatienten in der Regel die bevorzugte gegenüber der Venetoclax-Monotherapie sein dürfte, auch da diese Option mit einer auf maximal zwei Jahre begrenzten Therapiedauer einhergeht.

Venetoclax als Monotherapie kommt demnach nur für eine kleine Patientenpopulation in Frage: Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut in der Primärtherapie, die nicht für eine Behandlung mit einem BCRi geeignet sind. Venetoclax als Monotherapie deckt hier eine wichtige therapeutische Lücke für Patienten mit Hochrisiko-CLL.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	1.500 – 5.600	
A2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	500 – 1.900	
B1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	200 – 540	Durch die Überschneidung mit dem Anwendungsgebiet der R/R-CLL ergibt sich eine Population von 10 – 30 , für die der alleinige Einsatz der Venetoclax-Monotherapie angezeigt ist.
B2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	100 – 160	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R/R-CLL: rezidivierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV		
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Beträchtlich (Hinweis)	1.500 – 5.600	
	2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	500 – 1.900	
B	1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	200 – 540	Durch die Überschneidung mit dem Anwendungsgebiet der R/R-CLL ergibt sich eine Population von 10 – 30 , für die der alleinige Einsatz der Venetoclax-Monotherapie angezeigt ist.
	2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	100 – 160	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R/R-CLL: rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	1	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 99.968,73 ^b	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 149.953.095,00 – 559.824.888,00
	2	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 99.968,73 ^b	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 49.984.365,00 – 189.940.587,00
B	1	Venetoclax-Monotherapie: 80.068,41	Venetoclax-Monotherapie: 800.684,10 – 2.402.052,30
	2		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Entspricht den Jahrestherapiekosten (pro Patient) des 1. Behandlungsjahres. Die Therapie mit Venetoclax erfolgt nach Beginn der Kombinationstherapie mit Rituximab maximal zwei Jahre lang bzw. bis zu einem Progress. Für das 2. bzw. 3. Jahr ergeben sich pro Patient Jahrestherapiekosten von 85.010,59 € bzw. 8.151,70 €

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CIT: Chemo-Immuntherapie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
200.738.144,10 – 752.167.527,30
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 99.968,73 ^b	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 149.953.095,00 – 559.824.888,00
	2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 99.968,73 ^b	Venetoclax in Kombination mit Rituximab: 49.984.365,00 – 189.940.587,00
B	1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Venetoclax-Monotherapie: 80.068,41	Venetoclax-Monotherapie: 800.684,10 – 2.402.052,30
	2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Entspricht den Jahrestherapiekosten (pro Patient) des 1. Behandlungsjahres. Die Therapie mit Venetoclax erfolgt nach Beginn der Kombinationstherapie mit Rituximab maximal zwei Jahre lang bzw. bis zu einem Progress. Für das 2. bzw. 3. Jahr ergeben sich pro Patient Jahrestherapiekosten von 85.010,59 € bzw. 8.151,70 €

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
200.738.144,10 – 752.167.527,30
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	1	CIT-Population: Vorbehandelte Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, für die eine CIT angezeigt ist	Bendamustin+Rituximab	26.204,22	39.306.330,00 – 146.743.632,00
			Fludarabin+Cyclophosphamid+ Rituximab	25.033,95	37.550.925,00 – 140.190.120,00
			Chlorambucil+Rituximab	20.223,94	30.335.910,00 – 113.254.064,00
			Ibrutinib+Bendamustin+ Rituximab	103.900,31	155.850.465,00 – 581.841.736,00
	2	Hochrisiko-Population: Vorbehandelte Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	77.696,09	38.848.045,00 – 147.622.571,00
			Idelalisib+Rituximab	78.790,40	39.395.200,00 – 149.701.760,00
BSC			Patientenindividuell unterschiedlich		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
B	1	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	77.696,09	776.960,90 – 2.330.882,70
		Idelalisib+Rituximab	78.790,40		787.904,00 – 2.363.712,00	
		BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
	2	Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Ibrutinib	Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	77.696,09	776.960,90 – 2.330.882,70
			Idelalisib+Rituximab		78.790,40	787.904,00 – 2.363.712,00
			BSC		Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Die Anfangsdosis von Venetoclax als Mono- oder Kombinationstherapie beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden fünf Wochen muss gemäß des in der Fachinformation von Venetoclax beschriebenen Aufdosierungsschemas (Dosissteigerung) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg einmal täglich erfolgen.

Die Anwendung von Rituximab erfolgt, nachdem der Patient das Aufdosierungsschema und die empfohlene Tagesdosis von 400 mg Venetoclax über 7 Tage erhalten hat. Rituximab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. Zu Zyklus 1 wird an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) begonnen (zu Woche 6). Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² KOF Rituximab gegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Venetoclax ist als Kombinationstherapie ab Tag 1 Zyklus 1 der Rituximab-Gabe über 24 Monate oder bis zu einem Progress einzunehmen.

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

Die Dosissteigerung hat den Zweck, die Tumorlast schrittweise zu reduzieren und dadurch das Risiko für ein TLS zu vermindern. Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, auftretenden Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren notwendig sein.

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

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

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

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