

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 B

Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, 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.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
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.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den Teilpopulationen und ZVT	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien (betroffene Lymphknotenregionen, Hämoglobin-Wert und Thrombozytenzahl) und daraus resultierendes OS.....	18
Tabelle 3-3: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2018.....	32
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2023	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)	46
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	50
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	52
Tabelle 3-10: Dosierungsschema bei erstmaliger Behandlung mit Venetoclax (in Kombination mit Rituximab) und sich daraus ergebender Jahresverbrauch.....	55
Tabelle 3-11: Verwendete Quellen für die jeweilige Therapie der ZVT	56
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT	57
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)	63
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient und insgesamt)	65
Tabelle 3-17: Aufdosierungsschema.....	72
Tabelle 3-18: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten	75
Tabelle 3-19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Venetoclax behandelten Patienten mit CLL berichtet wurden	83
Tabelle 3-20: Risk Management Plan	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL.....	21
Abbildung 2: Zweitlinientherapie der CLL.....	23
Abbildung 3: CLL-Inzidenzrate nach Alter für das Jahr 2014 (ICD10: C91.1)	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter
µmol	Mikromol
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ALC	Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count)
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
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
BGBL.	Bundesgesetzblatt
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CbObi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
CbOfa	Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab
CbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CD19	CD19-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 19)

Abkürzung	Bedeutung
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 20)
CD23	CD23-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 23)
CD5	CD5-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 5)
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration (maximum serum concentration)
CMV	Zytomegalievirus (cytomegalovirus)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine-clearance)
CT	Computertomografie
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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dL	Deziliter
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (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
EURD	European Union reference dates
FC	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
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 normalisiertes Verhältnis (international normalized ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	international unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KV	kassenärztliche Vereinigung
L	Liter
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MBL	monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NW	Nebenwirkungen
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
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PLL	B-Zell-Prolymphozytenleukämie
PR	partielle Remission
PZN	Pharmazentralnummer
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RIC	Reduced-Intensity Conditioning
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
sog.	sogenannt
Tabl.	Tablette(n)

Abkürzung	Bedeutung
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TP53mut	Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TRM	Treatment-Related Mortality
u. a.	unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Ven	Venetoclax
VenR	Venetoclax in Kombination mit Rituximab
vgl.	vergleiche
w & w	abwartendes Verhalten (watch and wait)
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 CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, 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 (1).

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). Am 31. Oktober 2018 erhielt Venetoclax durch Erweiterung der seit 05. Dezember 2016 bestehenden Zulassung das folgende neue Anwendungsgebiet: Venetoclax (Venclxyto[®]) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben (1). Im Zuge dieser Zulassungserweiterung wurde der Status von Venetoclax als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens aufgehoben.

Zytogenetische Aberrationen, wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) oder eine Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53mut), sowie die Eignung für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) bzw. ein fehlendes Ansprechen darauf, beeinflussen die Prognose von Anti-CLL-Behandlungen.

Innerhalb des Anwendungsgebietes der Erstzulassung, das Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist, wird daher zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer del(17p) und/oder TP53mut unterscheiden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) herangezogen:

Tabelle 3-1: Übersicht zu den Teilpopulationen und ZVT

	ZVT
<u>Teilpopulation I:</u>	
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.	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<u>Teilpopulation II:</u>	
Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurden für die Teilpopulationen I und II die folgenden Therapien als ZVT festgelegt:

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

Für Teilpopulation I konkretisiert der G-BA, dass BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat, eine ZVT darstellt (3).

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).

Am 9. März 2018 legte der G-BA in einem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-304) die ZVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet fest. Das Ergebnis der Beratung ist in Abschnitt 3.1.1 (Tabelle 3-1) dargestellt.

Für Teilpopulation I bestimmt der G-BA Ibrutinib oder IdeR oder BSC als ZVT und legt im Beratungsgespräch dar, dass BSC nur für diejenigen Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat (3).

Für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit einem BCRi versagt hat, gilt jedoch nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi als zweckmäßig (4). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die deutsche S3-Leitlinie für CLL (5, 6).

In der finalen Niederschrift erläutert der G-BA: „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.“ (3).

Auch für Teilpopulation II definiert der G-BA Ibrutinib oder IdeR oder BSC als ZVT (3).

Nach Leitlinien und Expertenmeinungen stellt BSC jedoch ausschließlich eine Option für sog. „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind (7). BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

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 zutreffend.

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.

Die Angaben zur ZVT beruhen auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
4. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050-6.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriff am: 09.10.2018]
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]

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, 4). 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 sog. Leichtkettenrestriktion) und eine Kombination der Oberflächenmarker CD5, CD19, CD20 und CD23 (cluster of differentiation 5, 19, 20 und 23) 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 del(17p) oder einer TP53mut, 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 (5-7).

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- oder 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 sehr schlechten Allgemeinzustand kann u. a. eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (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, bspw. 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 (8). 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 (4).

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, 9). In gesunden Zellen ist die Signalkaskade des B-Zell-Rezeptors (B-cell receptor, 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 (9).

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 (10-17). So ist die Überexpression von Bcl-2 nicht nur mit der Tumorgenese an sich, sondern auch mit Resistenzentwicklungen gegenüber Chemotherapeutika assoziiert (17-24).

Prognose und Staging

Die Prognose beruht auf zahlreichen Faktoren, wie Stadium der Erkrankung, Patientenalter, relevante Komorbiditäten und dem Vorhandensein zytogenetischer Aberrationen, wie z. B. dem Vorliegen von del(17p) oder TP53mut.

Es existieren zwei verschiedene Stagingssysteme, die benutzt werden, um eine allgemeine Prognoseabschätzung und das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) vorherzusagen (5, 6). 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 0, Rai I, Rai II, Rai III und Rai IV) angewendet wird (25). Beide Systeme bieten eine Einschätzung in die Risikokategorien „geringes, mittleres und hohes Risiko“ (Tabelle 3-2). 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 OS von Patienten in den fortgeschrittenen und prognostisch ungünstigen Stadien beigetragen (26).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien (betroffene Lymphknotenregionen, Hämoglobin-Wert und Thrombozytenzahl) und daraus resultierendes 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	
<p>Das OS wurde an die Entwicklungen der letzten 30 Jahre angepasst. a: Zahlen des OS nach Leitlinie der ESMO (25, 27). b: Zahlen des OS nach CLL-Leitlinie der DGHO (2). CLL: chronische lymphatische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; dL: Deziliter; ESMO: Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; L: Liter; OS: Gesamtüberleben</p>					

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 sog. 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 (28). 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 (71,7 Monate mit \geq 2 Komorbiditäten im Vergleich zu 90,2 Monaten mit < 2 Komorbiditäten) (29).

Ebenso können sich ausgewählte genetische Veränderungen, die in 82 % der CLL-Patienten detektiert wurden, unterschiedlich stark auf die Prognose auswirken (30). Die häufigste Veränderung (55 %) mit guter Prognose ist eine Deletion des langen Arms von Chromosom 13. Eine Trisomie 12 (16 %) ist mit einer intermediären 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 (25, 30). Desweiteren können bei CLL-Patienten noch del(17p) und TP53mut auftreten. Dies sind bislang die einzigen genetischen Marker bei der CLL, die für Therapieentscheidungen relevant sind und somit Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden haben (2, 25, 31). Bei 11,5 % der Patienten in der Studie CLL8 wurde bei initialer Diagnose eine TP53mut festgestellt. In mehr als der Hälfte der Fälle (60 %) lag diese Mutation zusammen mit einer del(17p) vor. Eine isolierte del(17p) wurde lediglich bei 1,5 % der nicht vorbehandelten Patienten diagnostiziert (32, 33). Bei Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut reduziert sich das Ansprechen auf eine Therapie sowie prognostisch das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das OS (34). Das mediane OS reduziert sich auf zwei bis fünf Jahre (25) bzw. ein bis zwei Jahre ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie (2).

Diagnose

Um die CLL von anderen lymphoproliferativen Erkrankungen 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 (25, 35),
- die gefundenen B-Zellen sind monoklonal, was sich durch die sog. Leichtkettenrestriktion zeigt,
- charakteristische Zytologie mit vorherrschend kleinen und morphologisch reif wirkenden Lymphozyten und
- die B-Zellen sind durch ihren charakteristischen Immunphänotyp, die Coexpression von CD5, CD19, CD20 und CD23 (36), gekennzeichnet.

Differentialdiagnose

Um die CLL von der monoklonalen B-Zell-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 (36).

In einem Blutausschlag 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 (37, 38).

Therapie der Erkrankung

Die CLL ist nach derzeitigem Kenntnisstand durch Standard-Chemo-Immuntherapien sowie durch antikörperbasierte Therapien nicht heilbar. Die einzige potentiell 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 (39-41). Vor allem die myeloablative Konditionierung vor einer allo-SZT kann zu einer erhöhten Rate an sog. Treatment-Related Mortality (TRM) führen, während sog. Reduced-Intensity Conditioning (RIC) ein höheres Rezidivrisiko birgt (42). Infektiöse Komplikationen und sowohl akute als auch chronische Graft-versus-Host Disease bedingen wesentliche Morbidität und Mortalität nach einer allo-SZT (43, 44). Aufgrund der Entwicklung neuer, effektiver Substanzen zur Therapie der CLL muss der Stellenwert der allo-SZT zudem neu definiert werden (45).

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 vorliegt und,
- die Lymphozytenverdopplungszeit weniger als sechs Monate beträgt oder die Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC) 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 Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) vorgeschlagen (46). Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder unkontrollierter Autoimmunhämolyse und bei Patienten über 65 Jahren wird aufgrund eines günstigeren Toxizitätsprofils Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) empfohlen (2) (Abbildung 1).

BR (dosisreduziert auf 70 mg/m² an Tag 1 und 2) wird auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder ausgeprägten Komorbiditäten angeraten. Zudem können Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (CbObi) oder mit

Ofatumumab (CbOfa) sowie, bei Patienten ≥ 65 Jahre, Ibrutinib eingesetzt werden (2) (Abbildung 1).

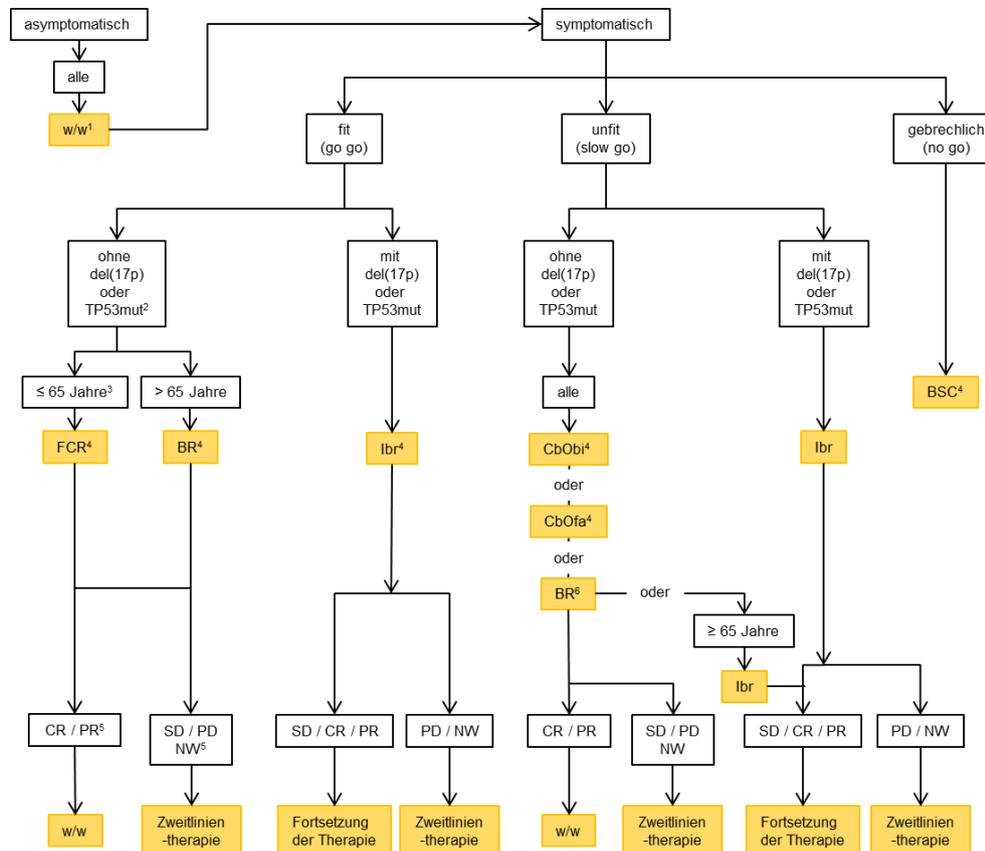


Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL

— palliativer Therapieansatz

1: w & w: abwartendes Verhalten (watch and wait); 2: genetischer Status; 3: Altersgrenzen; 4: palliative Therapieansätze; 5: Therapieausgang; 6: Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1+2)

BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbObi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; FCR: Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab; Ibr: Ibrutinib; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NW: Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie nicht ermöglichen; PD: Progression; PR: partielle Remission; SD: stabile Erkrankung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (2)

Laut Leitlinie sollen sowohl Patienten mit einer guten körperlichen Verfassung als auch solche mit eingeschränkter Nierenfunktion oder ausgeprägten Komorbiditäten beim Vorliegen von del(17p) oder TP53mut in der Erstlinie mit Ibrutinib therapiert werden. Falls eine Kontraindikation gegen Ibrutinib besteht, wird IdeR als Alternative genannt (2). Gemäß aktueller Zulassung kann Idelalisib außerdem mit Ofatumumab kombiniert werden (IdeOfa) (47). Dabei ist zu beachten, dass IdeR oder IdeOfa in der Erstlinie nur bei Patienten mit del(17p)

oder TP53mut anzuwenden ist, wenn diese außerdem für keine andere Therapie geeignet sind. Weiter ist Ibrutinib als Monotherapie gemäß aktueller Zulassung in der Erstlinie sowohl für Patienten mit als auch ohne del(17p) oder TP53mut zugelassen (48). Da die neuen Therapiemöglichkeiten bei den Hochrisikopatienten mit del(17p) oder TP53mut sehr effektiv sind, wird die allo-SZT nur noch in zweiter Linie als potentiell kurative Option aufgeführt (2, 45) (Abbildung 1 und Abbildung 2). Seit der Erstzulassung von Venetoclax besteht für solche Hochrisikopatienten, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind (bspw. aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Antikoagulantien), eine zusätzliche Option für eine Erstlinientherapie (47-49).

Für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand (so genannte „no go“-Patienten) ist BSC angezeigt (Abbildung 1). BSC kann ebenso aus antineoplastischen Medikamenten wie z. B. Steroiden, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab (in angemessener Dosierung) bestehen (2).

Rezidivtherapie

Eine Rezidivtherapie wird nach einem behandlungsbedürftigen Progress der Erkrankung oder bei Patienten mit refraktärer Erkrankung eingeleitet. Die Auswahl der Therapie richtet sich ebenfalls nach dem Allgemeinzustand, dem Zeitpunkt des Rezidivs (Früh- oder Spätrezidiv) und dem Vorliegen zytogenetischer Aberrationen (Abbildung 2). Hierfür stehen Chemo-Immuntherapien, die BCRi Mono- oder Kombinationstherapien (gemäß Zulassung: Ibrutinib-Monotherapie oder Ibrutinib und Bendamustin in Kombination mit Rituximab (IbrBR) oder IdeR oder IdeOfa), der Bcl-2-Inhibitor Venetoclax oder eine allo-SZT zur Verfügung (2, 47-49).

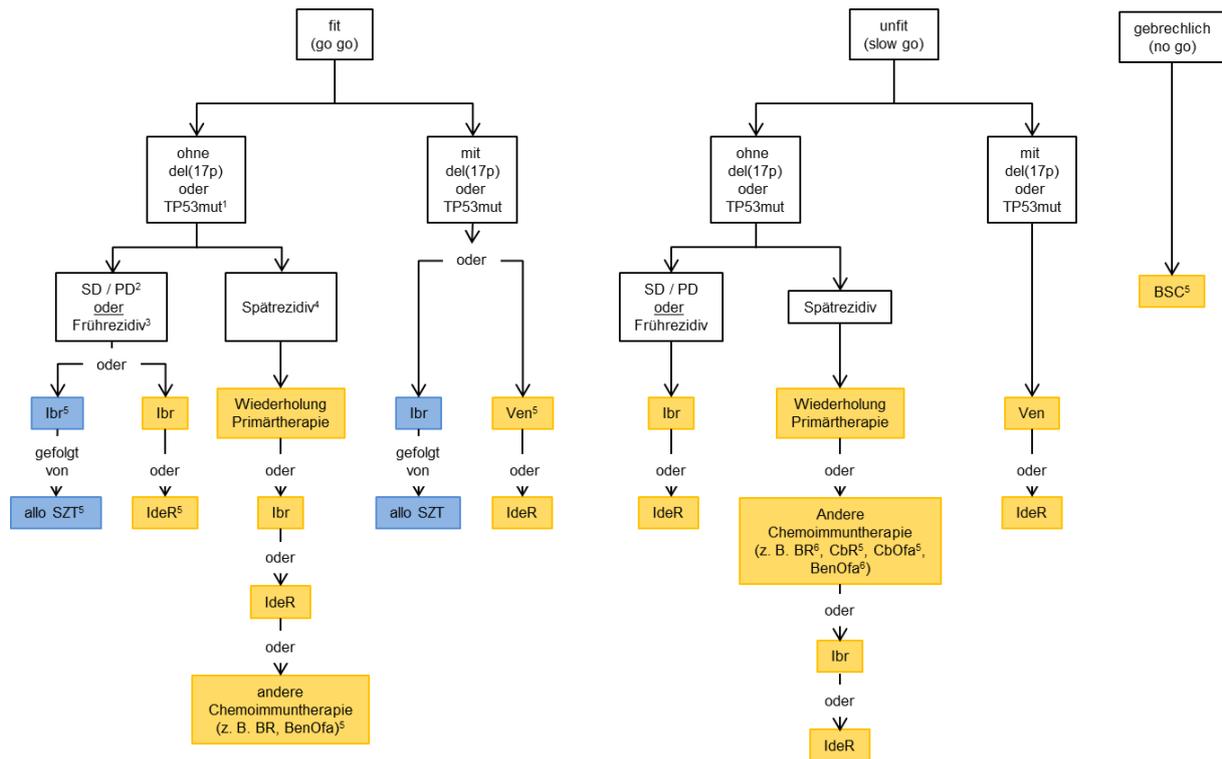


Abbildung 2: Zweitlinientherapie der CLL

— palliativer Therapieansatz

— kurativer Therapieansatz

1: genetischer Status; 2: Therapieausgang (Erstlinie); 3: Frührezidiv innerhalb von 2 – 3 Jahren; 4: Spätrezidiv nach > 2 – 3 Jahren; 5: Therapieansätze; 6: Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1+2)

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; BenOfa: Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab; BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab; CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Ibr: Ibrutinib; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD: Progression; SD: stabile Erkrankung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; Ven: Venetoclax

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (2)

Bei R/R-CLL-Patienten mit Spätrezidiv kann laut Leitlinie eine erfolgreich angewandte Primärtherapie wiederholt werden. Zusätzlich zu Kombinationstherapien mit Fludarabin (z. B. FCR), Bendamustin oder Chlorambucil (z. B. Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, CbR) kann dann auch bei R/R-CLL-Patienten mit Ibrutinib oder IdeR therapiert werden (2) (Abbildung 2).

CLL-Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien refraktär sind oder nur eine kurze Remission erzielen, können mit Ibrutinib oder IdeR behandelt werden. Sind diese Patienten zudem in einer guten körperlichen Verfassung und besitzen keine ausgeprägten Komorbiditäten, kann nach Abwägung der individuellen Risiken eine allo-SZT in Betracht gezogen werden. Zur Vorbereitung auf die Transplantation wird Ibrutinib eingesetzt (2) (Abbildung 2).

Für solche R/R-CLL-Patienten, bei denen sowohl eine Anti-CLL-Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie als auch mit einem BCRi versagt hat, steht seit der Erstzulassung von Venetoclax eine alternative Option einer Rezidivtherapie ab der dritten Linie zur Verfügung. Laut Indikation steht Venetoclax außerdem für R/R-CLL-Patienten, die eine del(17p) oder TP53mut 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 auf BCRi zeigten (47-49).

Liegt eine del(17p) oder TP53mut vor, empfiehlt die Leitlinie eine Behandlung mit Venetoclax oder IdeR. Sofern es der Allgemeinzustand erlaubt und keine ausgeprägten Komorbiditäten vorliegen, ist unter Abwägung der individuellen Risiken auch eine Therapie mit Ibrutinib konsolidiert durch eine allo-SZT denkbar (2). Gemäß Zulassung ist der Einsatz von Ibrutinib unabhängig vom Allgemeinzustand der Patienten möglich (48).

Die aktuell zugelassenen Anwendungsgebiete ermöglichen zudem eine Anti-CLL-Behandlung mit IdeOfa sowie IbrBR allgemein für Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (47, 48). Mit der Indikationserweiterung steht Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) als alternative Therapieoption für die genannte Population zur Verfügung (49).

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).

Charakterisierung der Zielpopulation

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 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.

Ein großer Teil des Anwendungsgebietes der Venetoclax-Monotherapie umfasst vorbehandelte Patienten. Diese sind jedoch auch Teil des Anwendungsgebietes der neu zugelassenen Kombinationstherapie VenR, welches in Modul 3 A im Detail beschrieben wird. Die Überschneidung zwischen den Anwendungsgebieten der Mono- und Kombinationstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch (2017-B-304) bestätigt (50). Für vorbehandelte Patienten ist grundsätzlich VenR geeigneter als eine Venetoclax-Monotherapie (siehe Abschnitt 3.2.2).

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 möglich ist (2). Eine Nichteignung für BCRi ist nicht strikt definiert, sondern ergibt sich aus dem wirkstoffspezifischen Sicherheitsprofil der bislang zugelassenen Substanzen Ibrutinib und Idelalisib. Bei Ibrutinib sind vor allem Blutungsereignisse und Vorhofflimmern zu nennen (51-53), aber auch Hautauschläge (54). Bei Idelalisib stehen autoimmunbedingte Toxizitäten wie Pneumonitis, Hepatotoxizität und Diarrhö/Colitis im Vordergrund, aber auch opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) oder Zytomegalievirus-Infektionen (cytomegalovirus, CMV), die bereits Todesfälle verursacht haben (55-57). Daher ist Idelalisib als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut lediglich bei solchen Patienten zugelassen, für die keine anderen Therapien geeignet sind (47). Der genannten Patientengruppe stand vor der Zulassung von Venetoclax als Monotherapie nur Ibrutinib zur Verfügung. Dies schließt auch Patienten mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung oder schweren Herzerkrankungen ein, die von internationalen und nationalen Experten nur mit großer Vorsicht als für eine Therapie mit Ibrutinib geeignet angesehen werden (51, 58). Für diese Patienten oder für Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern bzw. mit sehr hohem Risiko für die Entwicklung eines solchen (59) steht nach der Zulassung Venetoclax als Monotherapie in der Primärtherapie von Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut zur Verfügung. Venetoclax-Monotherapie ist daher für solche Patienten geeignet, bei denen schon vor der Einleitung der Primärtherapie eine del(17p) und/oder TP53mut festgestellt wird und die sich nicht für eine Therapie mit Ibrutinib qualifizieren.

Eine weitere Patientenpopulation, die für die Venetoclax-Monotherapie statt der Kombination im Rezidiv in Frage kommen könnte, sind R/R-CLL-Patienten, bei denen Rituximab-induzierte schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Diese sind mit 4 – 5 % in der Literatur angegeben (60, 61). Somit wird Venetoclax als Einzelsubstanz vermutlich vor allem bei Patienten in der Primärtherapie mit del(17p) und/oder TP53mut, die nicht für eine Ibrutinib-Therapie geeignet sind, eingesetzt.

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.

Trotz der Entwicklung von zielgerichteten Therapien und der breiten Verfügbarkeit von Chemo-Immuntherapien gibt es insbesondere bei Patienten mit einer 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 (i) wirksamen Therapien, (ii) schnell wirksamen Therapien mit lang anhaltendem Therapieerfolg und (iii) verträglichen Therapien.

Bedarf an wirksamen Therapien

Für Patienten mit einer guten körperlichen Verfassung und normaler Nierenfunktion wird FCR als Erstlinientherapie vorgeschlagen, zeigt jedoch bei Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut eine reduzierte Wirksamkeit (33, 46). In der CLL8-Studie, die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid (FC) und FCR verglichen hat, zeigten Patienten mit del(17p) nach der intensiven Chemo-Immuntherapie mit FCR im Vergleich zur Gesamtheit des FCR-Arms der Studie eine niedrigere Rate an kompletten Remissionen (complete remission, CR) (5 % im Vergleich zu 44 %) sowie ein geringeres OS (38 % im Vergleich zu 87 %) (46). Subgruppenanalysen innerhalb des FCR-Arms zeigten für Patienten mit einer TP53mut sowohl ein kürzeres PFS als auch ein kürzeres medianes OS. So betrug das PFS 15,4 Monate bei Patienten mit TP53mut im Vergleich zu 59 Monaten bei Patienten mit TP53-Wildtyp. Patienten mit TP53mut erreichten ein medianes OS von 42,2 Monaten während der Median in der Subgruppe ohne TP53mut (d. h. TP53-Wildtyp) zum Auswertungszeitpunkt nicht erreicht wurde (33).

Da Patienten mit initialer del(17p) oder TP53mut oder jene, die diese Veränderungen während der Therapie erworben haben, eine schlechte Prognose haben, werden sie als Hochrisikopatienten bezeichnet (33, 62, 63). Zwar zeigen die neuen zielgerichteten Therapien in dieser Population von Hochrisikopatienten eine erhöhte Wirksamkeit, nichtsdestotrotz fehlen effektive, schnell wirksame und verträgliche Behandlungsoptionen, durch die eine CR und möglichst vollständige Eliminierung der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease (MRD)-Negativität ≤ 1 CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten) erreicht werden können (47, 48, 64, 65).

In einer Phase-II-Studie mit Ibrutinib erreichten nur drei von 144 R/R-CLL-Patienten mit del(17p) (2 %) eine CR (65). Auch IdeR demonstrierte nur eine begrenzte Wirksamkeit bei Hochrisiko-CLL-Patienten. Zwar kann in der Primärtherapie mit dieser Kombination bei Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut in wenigen Patienten eine CR erzielt werden (66), nicht aber bei rezidierten oder refraktären Patienten mit der Hochrisikokonstellation (67).

Hier konnte nur bei einem von 46 Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut eine PR erreicht werden (48). Eine MRD-Negativität konnte weder in Studien mit Ibrutinib noch mit IderR 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 (47, 48, 68-71).

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 Hochrisikopatienten (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 (48, 64). 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)) (72).

Bedarf an sicheren und 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 (47, 73, 74). Aufgrund erhöhter Blutungsneigung wird Ibrutinib nicht in Kombination mit Antithrombozyten- oder Antikoagulationstherapien empfohlen (48).

Therapeutischer Ansatz von Venetoclax

Da Venetoclax die Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen wieder herstellt, kommt es zu einer raschen Abnahme dieser Zellen. 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 ALC um mindestens 50 % festgestellt. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen lag in dieser Studie bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit Venetoclax im Bereich von unter vier Wochen (75). 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 (76).

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); d. h. Venetoclax kann seine Wirkung auch in Hochrisikopatienten mit del(17p) und/oder TP53mut entfalten (77). 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 (78) und beschleunigt für den US-amerikanischen Markt zugelassen (79).

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 für Ibrutinib qualifizieren, sind die Venetoclax-Monotherapie, IdeR, sowie VenR für vorbehandelte Patienten therapeutische Optionen. Hier wird die therapeutische Entscheidung u. a. auch an das Nebenwirkungsprofil und an bestehende Komorbiditäten angepasst. In der randomisierten, offenen, 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 (80) (siehe Modul 4 A).

Venetoclax als Monotherapie wird demnach nur für eine kleine Patientenpopulation (Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut in der Primärtherapie, die nicht für eine Behandlung mit einem BCRi geeignet sind, sowie Rezidivpatienten, die starke infusionsbedingte Reaktionen auf Rituximab haben) in Frage kommen, deckt hier aber eine wichtige therapeutische Lücke für Patienten mit Hochrisiko-CLL.

Venetoclax ist insbesondere für Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut, die für einen BCRi nicht geeignet sind, eine sehr wichtige Therapiealternative. Die Nichteignung definiert sich dabei aus dem Nebenwirkungsspektrum der verfügbaren Substanzen:

Idelalisib kann gerade bei Patienten in der Primärtherapie mit einem noch guten Immunstatus zu autoimmunbedingten Nebenwirkungen führen. Zudem gab es in der Vergangenheit Fälle von schwerwiegenden und tödlich verlaufenden opportunistischen Infektionen (55-57). Idelalisib ist daher laut Europäischer Zulassung als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut nur noch bei solchen Patienten anzuwenden, für die keine anderen Therapien geeignet sind (47).

In der Primärtherapie war Ibrutinib bei Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut aufgrund des Idelalisib-Nebenwirkungsspektrums die einzig verfügbare therapeutische Option, bis Venetoclax zugelassen wurde, auch für Patienten, die Ibrutinib ungeeignet sein könnten. Der

G-BA definiert in seinem Beschluss zu Idelalisib vom 16. März 2017, dass ein Patient für die Behandlung mit Ibrutinib hauptsächlich dann nicht geeignet ist, wenn der Patient ein hohes Risiko für Blutungen oder Vorhofflimmern hat (81).

Eine erhöhte Blutungsneigung durch Ibrutinib wird wahrscheinlich durch mehrere Mechanismen verursacht, z. B. durch Inhibition einer als „Tec“ bezeichneten Kinase und durch Behinderung der Plättchenfunktionen (82). Patienten, die eine dauerhafte Antikoagulation benötigen, können daher ein erhöhtes Risiko für Blutungen durch die gleichzeitige Gabe von Ibrutinib haben (83). Vor allem in Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin wurden verstärkt Blutungen gesehen, weshalb die gleichzeitige Gabe in Studien später ausgeschlossen wurde. Für diese Gruppe der Patienten mit TP53-Aberration in der Primärtherapie steht mit Venetoclax eine therapeutische Option zur Verfügung, die nicht diese direkten Effekte auf Komponenten des Blutgerinnungssystems hat.

Venetoclax als Monotherapie deckt damit insbesondere den therapeutischen Bedarf bei CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind. Den Patienten steht mit der Venetoclax-Monotherapie eine sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die schnell wirkt und tiefe Remissionen erzeugt und zu einer Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität führt (siehe Modul 4 B).

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 (84). 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 2018 8.200 Neuerkrankungen bei Männern und 6.400 Neuerkrankungen bei Frauen in Deutschland (85). Aufgrund einer unscharfen Abgrenzung zur übergeordneten Kategorie der NHL (C82-C85) sind veröffentlichte Zahlen zur CLL (C91.1) jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Das mediane Alter bei der Erstdiagnose liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (2, 85, 86). Gemäß DGHO erhöht sich die Inzidenzrate der CLL mit steigendem Alter (Abbildung 3) (2).

In Europa identifizierte das HAEMACARE-Projekt, ein europäisches Krebsregister, im Zeitraum 2000 – 2002 insgesamt 11.019 Fälle von CLL und berichtete von einer gepoolten altersangepassten Inzidenzrate von 3,79 pro 100.000 (87). Das RKI schätzt den Anteil von CLL-Erkrankungen aller Leukämieerkrankungen bei Männern auf 42 % und bei Frauen auf 38 %, daraus resultieren 3.444 bzw. 2.432 Neuerkrankungen mit einer Gesamtinzidenz der CLL von 5.876 Fällen im Jahr 2018 (85). Bei einer Gesamtbevölkerung von 81.879.000 (zum 31. Dezember 2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) ergibt sich für Deutschland im Jahr 2018 eine rohe Inzidenzrate von 7,2 pro 100.000 Einwohner (88).

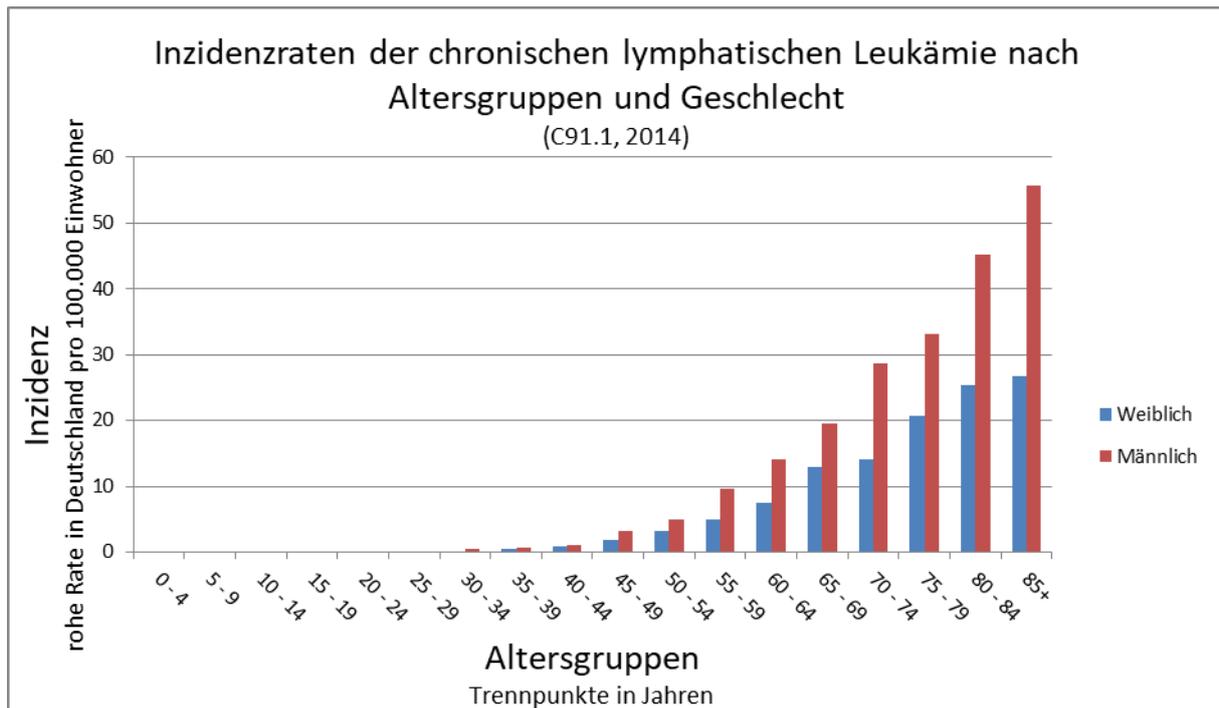


Abbildung 3: CLL-Inzidenzrate nach Alter für das Jahr 2014 (ICD10: C91.1)

Quelle: RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten (89)

Prävalenz der CLL-Erkrankung in Deutschland

Das Orphanet-Register schätzt die Gesamtprävalenz für CLL in Europa aktuell auf 4,8 Fälle pro 10.000 Einwohner (90). Auf deutschen Krankenkassendaten basierende Berechnungen für die Zeiträume 2000 bzw. 2007/2008 legen Prävalenzen von 4,53 bzw. 4,95 pro 10.000 Personen zugrunde (91, 92). Aus diesen Prävalenzraten und einer Gesamtbevölkerungszahl von 81.879.000 (zum 31. Dezember 2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) ergibt sich für das Jahr 2018 eine CLL-Patientenpopulation von 37.091 bzw. 40.530 (88).

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 2018 eine Gesamtzahl von 43.118 CLL-Patienten (Berechnung siehe Tabelle 3-3) bzw. bezogen auf die Gesamtbevölkerung (zum 31. Dezember 2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) eine Prävalenzrate von 5,27 pro 10.000 Personen. 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 (93, 94). Weiter werden Gesamtüberlebenszeiten von zehn Jahren (Binet A), fünf Jahren (Binet B) und drei Jahren (Binet C) angenommen (vgl. Tabelle 3-2).

Aus den oben angeführten publizierten und im epidemiologischen Modell berechneten Prävalenzraten ergibt sich eine Spanne von 37.091 – 43.118 CLL-Patienten für das Jahr 2018.

Tabelle 3-3: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2018

CLL-Inzidenz gemäß des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI												
Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 ^a	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^b	Summen
Fallzahlen CLL (C91.1)	5.042	5.261	5.172	5.639	5.609	5.341	5.653	5.750	5.750	5.750	5.876	
Anteilige CLL-Inzidenz gemäß Modellberechnung (Fallzahlen)^c												
Binet A (44 %)	10 Jahre OS											
	2.218	2.315	2.276	2.481	2.468	2.350	2.487	2.530	2.530	2.530	2.585	26.771
Binet B (33 %)	5 Jahre OS											
						1.763	1.865	1.898	1.898	1.898	1.939	11.260
Binet C (22 %)	3 Jahre OS											
								1.265	1.265	1.265	1.293	5.088
CLL-Prävalenz 2018 gemäß Modellberechnung (Fallzahl)												
Gesamt												43.118
<p>a: Für die Jahre 2015 – 2017 wird eine stabile Fallzahl pro Jahr von 5.750 CLL-Neuerkrankungen angenommen.</p> <p>b: Die Fallzahlen für das Jahr 2018 basieren auf Prognosen des RKI.</p> <p>c: Es werden anhand der Verteilung der Binet-Stadien anteilige Fallzahlen (Inzidenz) für die Jahre 2008 – 2018 berechnet. Diese Fallzahlen werden abhängig von dem zu erwartenden OS zur Berechnung der Prävalenz im Jahr 2018 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>CLL: chronische lymphatische Leukämie; OS: Gesamtüberleben; RKI: Robert Koch-Institut</p> <p>Quellen: RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten und weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (85, 89, 93-95)</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 3-4 dargestellten Änderungen zu erwarten (88).

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2023

Jahr	Bevölkerung (gesamt) ^a	Gesamtbevölkerung (je 10.000)		Ermittelte Patientenzahl	
		Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz
2018	81.879.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.091 – 43.118	5.876 ^d
2019	81.945.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.121 – 43.153	5.881
2020	81.953.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.125 – 43.157	5.881
2021	81.902.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.102 – 43.130	5.878
2022	81.841.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.074 – 43.098	5.873
2023	81.769.000	4,53 – 5,27 ^b	0,72 ^c	37.041 – 43.060	5.868

a: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung).

b: Die Obergrenze der Prävalenzrate je 10.000 (gerundeter Wert) berechnet sich aus der im epidemiologischen Modell berechneten Prävalenz-Fallzahl für das Jahr 2018 (Prävalenz (je 10.000) = Prävalenz (Patientenzahl) x 10.000/Bevölkerung (gesamt)).

c: Die rohe Inzidenzrate je 10.000 (gerundeter Wert) berechnet sich aus der Prognose der Inzidenz-Fallzahlen im Jahr 2018 (Inzidenz (je 10.000) = Inzidenz (Patientenzahl) x 10.000/Bevölkerung (gesamt)).

d: Die Fallzahl für das Jahr 2018 basiert auf Prognosen des 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.

CLL: chronische lymphatische Leukämie; RKI: Robert Koch-Institut

Quellen: Datensätze des statistischen Bundesamt und des RKI und weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (85, 88, 89, 91, 92)

Es werden gemäß RKI und auch DGHO relativ konstante Neuerkrankungsraten erwartet (2, 85). Gleichzeitig wird eine Vergrößerung der CLL-Population aufgrund der Alterung der Bevölkerung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einer Nutzenbewertung von Ibrutinib als nachvollziehbar eingestuft (96).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 (Venclyxto [®]) (49)			
Teilpopulation I: 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 ^d .	227 – 612 ^b	200 – 540	Durch die Überschneidung mit dem Anwendungsgebiet der R/R-CLL ^c ergibt sich eine Population von 10 – 30 , für die der alleinige Einsatz der Venetoclax-Monotherapie angezeigt ist.
Teilpopulation II: Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. ^d	113 – 181 ^b	100 – 160	
<p>a: Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt dargestellt.</p> <p>b: Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation berechnet sich aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und dem GKV-Anteil an der deutschen Gesamtbevölkerung (GKV-Patienten in der Zielpopulation x 100/88,21).</p> <p>c: siehe Modul 3 A</p> <p>d: Überschneidung mit Anwendungsgebiet der R/R-CLL</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, 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: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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

Die Anzahl der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beträgt 72.228.741 (Jahresdurchschnitt 2017) von 81.879.000 (Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31. Dezember 2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) (88, 97). Die folgenden Berechnungen zur Anzahl der GKV-Patienten beruhen auf dem entsprechenden Prozentsatz an der Gesamtbevölkerung von 88,21 %.

Patienten im Anwendungsgebiet

Der G-BA bestätigte im ersten frühen Nutzenbewertungsverfahren von Venetoclax als Monotherapie, dass es 300 – 700 GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt. Davon weisen 200 – 540 GKV-Patienten eine CLL mit del(17p) und/oder TP53mut auf und sind für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet oder zeigten ein Therapieversagen. Außerdem gibt es 100 – 160 GKV-Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (98). Die vom G-BA bestätigten Zahlen werden für die weitere Kalkulation der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet.

Da für einen Großteil der Patienten VenR die geeignetere Therapie ist, verbleiben nur noch wenige Patienten, bei denen die Venetoclax-Monotherapie die beste Therapieoption darstellt. Es handelt sich um Patienten in der Primärtherapie, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und für eine Therapie mit einem BCRi ungeeignet sind (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für die Erstlinientherapie ist gemäß DGHO-Leitlinie bei Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut Ibrutinib die Therapie der Wahl (2). Im Nutzenbewertungsbeschluss zu Idelalisib wurde bereits bestätigt, dass ein hohes Risiko für Blutungen oder Vorhofflimmern mögliche Gründe sind, die gegen eine Therapie mit Ibrutinib sprechen. Anhand von Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wurde die Anzahl (oder Größenordnung) dieser therapienaiven Patienten, die für eine Therapie mit Ibrutinib nicht in Frage kommen, vom G-BA auf 10 – 30 Patienten geschätzt (81).

Daher wird diese Zahl von 10 – 30 Patienten im vorliegenden Dossier als Angabe für die Patientenpopulation genutzt, die für den alleinigen Einsatz von Venetoclax als Monotherapie geeignet ist und nicht zu der Patientenpopulation gehören, die seit Verfügbarkeit von VenR diese Kombinationstherapie als geeignetere Therapie erhalten und somit von der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A umfasst sind, wie es vom G-BA im Beratungsgespräch ebenfalls bestätigt wurde (50).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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®) (49)	Teilpopulation I: 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 ^b .	nicht quantifizierbar	200 – 540	Durch die Überschneidung mit dem Anwendungsgebiet der R/R-CLL ^a ergibt sich eine Population von 10 – 30 , für die der alleinige Einsatz der Venetoclax-Monotherapie angezeigt ist.
	Teilpopulation II: Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. ^b	nicht quantifizierbar	100 – 160	
a: siehe Modul 3 A b: Überschneidung mit Anwendungsgebiet der R/R-CLL BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; 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: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 für das gesamte Anwendungsgebiet identisch. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft (siehe Modul 4 B).

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, als auch unternehmenseigenen Angaben und der Fachinformation zu Venetoclax (Venclxyto®) (49).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (95). 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. Dezember 2018 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) in der GKV (88,21 %) ergibt sich aus dem vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Jahresdurchschnitt für 2017 (88, 97).

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). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Berufskrankheiten-Verordnung vom 31. Oktober 1997 (BGBl. I S. 2623), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 10. Juli 2017 (BGBl. I S. 2299) geändert worden ist. 2017. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bkv/BJNR262300997.html>. [Zugriff am: 12.10.2018]
4. 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.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-34.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):1-6.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res.* 1999;59(7 Suppl):1693s-700s.
15. Fulda S. Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:370835.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
17. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
18. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene.* 2003;22(53):8590-607.
19. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007;26(9):1324-37.
20. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood.* 2008;111(7):3322-30.
21. Schmitt CA, Rosenthal CT, Lowe SW. Genetic analysis of chemoresistance in primary murine lymphomas. *Nat Med.* 2000;6(9):1029-35.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v78-v84.
26. 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.
27. 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.
28. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(2):171-8.
29. 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.
30. 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.
31. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic->

- Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations. [Zugriff am: 09.10.2018]
32. Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2015.
 33. 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.
 34. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473-9.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;120(3):538-51.
 39. 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.
 40. Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2012;5:55.
 41. 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.
 42. Fuerst D, Frank S, Mueller C, Beelen DW, Schetelig J, Niederwieser D, et al. Competing risks outcomes in hematopoietic stem cell transplantation from the perspective of time-dependent effects. *Haematologica.* 2018;103(9):1527-34.
 43. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-14.
 44. Toubai T, Mathewson ND, Magenau J, Reddy P. Danger Signals and Graft-versus-host Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:539.
 45. 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.
 46. 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.
 47. Gilead Sciences International Ltd (Gilead). Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 04/2018) - Idelalisib. 2018.

48. Janssen-Cilag International NV (Janssen). Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 02/2018) - Ibrutinib. 2018.
49. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
51. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(4):379-86.
52. Tran PN, O'Brien S. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1079-88.
53. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):31-7 e13. Epub 2016/10/27.
54. Iberri DJ, Kwong BY, Stevens LA, Coutre SE, Kim J, Sabile JM, et al. Ibrutinib-associated rash: a single-centre experience of clinicopathological features and management. *Br J Haematol*. 2018;180(1):164-6.
55. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2779-86.
56. Greenwell IB, Ip A, Cohen JB. PI3K Inhibitors: Understanding Toxicity Mechanisms and Management. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(11):821-8.
57. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, Morgan EA, Rassenti L, Davids MS, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*. 2016;128(2):195-203.
58. Chai KL, Rowan G, Seymour JF, Burbury K, Carney D, Tam CS. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(12):2811-4.
59. Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma*. 2017;59(2):311-20.
60. 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.
61. Norin S, Bjorkstrand B, Rommel F, Timberg L, Andersson PO, Haggstrom J, et al. Severe infusion-related reactions are uncommon in rituximab-treated CLL patients in clinical practice: results from a Swedish national observational study. *Leuk Res*. 2015;39(1):33-7.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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.
66. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015;126(25):2686-94.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(9):647-56.
74. Gilead Sciences Inc. (Gilead Sciences). Prescribing Information ZYDELIG® (idelalisib) tablets, for oral use (Stand 09/2016). 2016.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Food and Drug Administration (FDA). IND 110159 Grant - Breakthrough Therapy Designation. 2015.
79. Food and Drug Administration (FDA). NDA 208573 - Accelerated Approval. 2016. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/208573Orig1s000ltr.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
80. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-20.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die keine anderen Therapien geeignet sind). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4248/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Erstlinientherapie-Rituximab_D-256_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.10.2018]
82. Bye AP, Unsworth AJ, Desborough MJ, Hildyard CAT, Appleby N, Bruce D, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib. *Blood Adv.* 2017;1(26):2610-23.
83. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica.* 2017;102(10):1796-805.
84. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(9):1379-90.
85. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.10.2018]
86. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1684-92.
87. 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.
88. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.10.2018]
89. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage CLL (C91.1) - Inzidenz, Prävalenz. Datenstand: 29.11.2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=513D0B97E89F0249BDBE1CAB31833D5B.2_cid298. [Zugriff am: 06.09.2018]
90. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben - Januar 2018 - Nummer 1. 2018. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
91. 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.
92. 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.

93. 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. 2012. Verfügbar unter: https://oncologyinformationservice.com/wp-content/uploads/pdf/Publikationen%20PDFs/Treatment%20of%20CLL%20in%20Germany%202011%20Zoellner_Dreyling.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
94. 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.
95. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Venetoclax (Venclyxto[®]) zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-698/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Ibrutinib.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf. [Zugriff am: 12.10.2018]
98. 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 – Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.10.2018]

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Venetoclax <u>Woche 1:</u> 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 2:</u> 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 3:</u> 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 4:</u> 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral <u>ab Woche 5:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral	Kontinuierlich (365 Tage)	1
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)				
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	420 mg (= 3 Kapseln à 140 mg) 1 × täglich, oral	Kontinuierlich (365 Tage)	1

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

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)
Idelalisib+Rituximab (3, 4)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Idelalisib 150 mg (= 1 Tabl. à 150 mg) 2 × täglich, oral Rituximab <u>Tag 0 Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF Infusion <u>Tag 1 Zyklus 2-8:</u> 500 mg/m ² KOF Infusion	Kontinuierlich (365 Tage) 8 Zyklen (Zyklus 1 à 2 Wochen, Zyklus 2-5 à 2 Wochen, Zyklus 6-8 à 4 Wochen)	1 1
BSC^a	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich (maximal 365 Tage)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich
<p>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.</p> <p>a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; Tabl.: Tablette(n); TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Fachliteratur</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Venetoclax wurde am 06. Dezember 2012 gemäß EU/3/12/1080 als ein Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drug) ausgewiesen (5). Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat sich im Rahmen dieses Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) für die Beibehaltung des Status eines Orphan Drugs ausgesprochen (6), was anschließend durch die Entscheidung der EC zur Zulassung bestätigt wurde. 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. In Abschnitt 3.3 werden daher die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die vom G-BA genannten ZVT aufgeführt.

In Tabelle 3-7 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT eingegangen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Behandlungsmodus Venetoclax

Venetoclax wird über einen Zeitraum von fünf Wochen auftitriert. Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über sieben Tage. Die Dosis wird über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht (in Woche 2 wird die Dosis von 20 mg auf 50 mg erhöht, in Woche 3 auf 100 mg, in Woche 4 auf 200 mg, in Woche 5 auf 400 mg). Die Therapie mit Venetoclax wird dauerhaft fortgesetzt bis zu einem Progress oder relevanten Toxizitäten (1). Im Gegensatz zur Kombinationstherapie von Venetoclax mit Rituximab handelt es sich bei der Monotherapie gemäß Fachinformation um eine orale Dauertherapie.

ZVT Teilpopulation I + II

Behandlungsmodus Ibrutinib

Als Monotherapie wird Ibrutinib einmal täglich in einer Dosis von 420 mg oral eingenommen. Die Therapie mit Ibrutinib wird dauerhaft fortgesetzt bis zu einem Progress oder relevanten Toxizitäten (2).

Behandlungsmodus Idelalisib+Rituximab (IdeR)

Für die Kombinationstherapie von Idelalisib mit Rituximab wird Idelalisib zweimal täglich in einer Dosis von 150 mg oral eingenommen. Die Therapie mit Idelalisib wird dauerhaft fortgesetzt bis zu einem Progress oder relevanten Toxizitäten. Rituximab wird insgesamt für acht Zyklen verabreicht. Zu Zyklus 1 wird mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Rituximab begonnen. In den folgenden vier Zyklen wird Rituximab alle zwei Wochen

in einer Dosis von 500 mg/m² KOF gegeben, gefolgt von drei Zyklen mit 500 mg/m² KOF alle vier Wochen (3, 4).

Behandlungsmodus BSC

Der G-BA legt in der finalen Niederschrift dar, dass für die Teilpopulation I BSC nur für die Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat (7). Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 angeführt, gilt jedoch für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit einem BCRi versagt hat, nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi als zweckmäßig (8-10). Auch für Teilpopulation II definiert der G-BA Ibrutinib oder IdeR oder BSC als ZVT (7). Nach Leitlinien und Expertenmeinungen stellt BSC jedoch ausschließlich eine Option für sog. „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind (11).

BSC wird patientenindividuell nach jeweiligem Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand angepasst. Die Auswahl der Wirkstoffe sowie weiterer Therapien und die Häufigkeit der Behandlung richten sich entsprechend nach den Bedürfnissen des Patienten. Die Quantifizierung für Therapien, die im Rahmen von BSC zum Einsatz kommen, gestaltet sich entsprechend schwierig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

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 (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Venetoclax <u>Woche 1:</u> 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 2:</u> 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 3:</u> 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral <u>Woche 4:</u> 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich <u>ab Woche 5:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) 1 × täglich, oral	365 (kontinuierlich)
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)			
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	420 mg (= 3 Kapseln à 140 mg) 1 × täglich, oral	365 (kontinuierlich)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Idelalisib+Rituximab (3, 4)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Idelalisib 150 mg (= 1 Tabl. à 150 mg) 2 × täglich, oral Rituximab <u>Tag 0 Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² KOF Infusion <u>Tag 1 Zyklus 2-8:</u> 500 mg/m ² KOF Infusion	365 (kontinuierlich) 8
BSC^a	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Kontinuierlich, patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich (maximal 365 Tage)
<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>a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; Tabl.: Tablette(n); TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Fachliteratur</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

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 (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	365	Venetoclax jeweils 1 × täglich <u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>ab Woche 5:</u> 400 mg	137.390 mg

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)
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)				
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	365	Ibrutinib 1 × täglich 420 mg	153.300 mg
Idelalisib+ Rituximab (3, 4)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	365 8	Idelalisib 2 × täglich 150 mg Rituximab <u>Zyklus 1:</u> 708,75 mg (375 mg/m ² KOF) <u>Zyklus 2-8:</u> 945 mg (500 mg/m ² KOF)	109.500 mg 7.323,75 mg

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)
BSC ^a	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Patientenindividuell unterschiedlich (maximal 365 Tage)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich

Der Verbrauch pro m² KOF wurde anhand der jeweiligen Dosis pro Zyklus und einer standardisierten KOF von 1,89 m² berechnet (12). Bei der Berechnung nach Körpergewicht wurde ebenfalls der Standardpatient mit einem Körpergewicht von 76,3 kg verwendet (12).

a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; DDD: definierte Tagesdosis; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Quellen: Fachinformationen, Fachliteratur

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Anmerkungen zum Verbrauch von Venetoclax

Der durchschnittliche Verbrauch von Venetoclax wurde anhand der Angaben in der Fachinformation von Venetoclax berechnet.

Die Anfangsdosis von Venetoclax ist in der ersten Woche 20 mg täglich. In den darauffolgenden vier Wochen muss gemäß des Dosierungsschemas (Tabelle 3-10) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen täglichen Dosis von 400 mg erfolgen (Aufdosierungsphase, insgesamt fünf Wochen).

Tabelle 3-10: Dosierungsschema bei erstmaliger Behandlung mit Venetoclax (in Kombination mit Rituximab) und sich daraus ergebender Jahresverbrauch

Woche	tägliche Dosis Venetoclax	Dauer der Gabe	Verbrauch
1. Jahr			
1	20 mg (2 Tabl. à 10 mg)	7 Tage	140 mg (14 Tabl. à 10 mg)
2	50 mg (1 Tabl. à 50 mg)	7 Tage	350 mg (7 Tabl. à 50 mg)
3	100 mg (1 Tabl. à 100 mg)	7 Tage	700 mg (7 Tabl. à 100 mg)
4	200 mg (2 Tabl. à 100 mg)	7 Tage	1.400 mg (14 Tabl. à 100 mg)
5 und danach	400 mg (4 Tabl. à 100 mg)	337 Tage	134.800 mg (1.348 Tabl. à 100 mg)
insgesamt			137.390 mg
mg: Milligramm; Tabl.: Tablette(n)			
Quelle: Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)			

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

Anmerkungen zum Verbrauch der Arzneimittel der ZVT in Mono- und Kombinationstherapie

Die Therapieschemata wurden den entsprechenden Fachinformationen und/oder relevanten Studienpublikationen entnommen:

Tabelle 3-11: Verwendete Quellen für die jeweilige Therapie der ZVT

Therapie	Quelle
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)	
Ibrutinib	Fachinformation Ibrutinib (2)
Idelalisib+Rituximab	Fachinformation Idelalisib (3) Furman et al. 2014 (4)
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Anmerkungen zum Verbrauch für BSC

Die Auswahl der Wirkstoffe sowie weiterer Therapien und die Häufigkeit der Behandlung richten sich nach den Bedürfnissen des Patienten. Die Quantifizierung für Therapien, die im Rahmen von BSC zum Einsatz kommen, gestaltet sich entsprechend schwierig. Für BSC wird eine maximale Therapiedauer von 365 Tagen angenommen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

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	Venetoclax (Venclxyto[®], abbvie)			
	10 mg 14 Filmtabletten	PZN: 12448757	94,36	92,59 (94,36 – 0,00 – 1,77)
	50 mg 7 Filmtabletten	PZN: 12448786	219,40	217,63 (219,40 – 0,00 – 1,77)
	100 mg 7 Filmtabletten	PZN: 12448792	427,83	426,06 (427,83 – 0,00 – 1,77)
	100 mg 14 Filmtabletten	PZN: 12448800	844,67	842,90 (844,67 – 0,00 – 1,77)
	100 mg 112 Filmtabletten	PZN: 12448817	6.523,13	6.521,36 (6.523,13 – 0,00 – 1,77)
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)				
Ibrutinib	Ibrutinib (Imbruvica[®], Janssen)			
	140 mg 120 Hartkapseln	PZN: 10271763	8.516,41	8.514,64 (8.516,41 – 0,00 – 1,77)
Idelalisib+Rituximab	Idelalisib (Zydelig[®], Gilead)			
	150 mg 60 Filmtabletten	PZN: 10793384	4.534,74	4.277,26 (4.534,74 – 255,71 – 1,77)
	Rituximab (Truxima[®], mundipharma)			
	2 × 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	716,88	676,03 (716,88 – 39,08 – 1,77)
1 × 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,00	1.677,02 (1.777,00 – 98,21 – 1,77)	
BSC^b	Patientenindividuell unterschiedlich			

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
<p>a: Kosten aus GKV-Perspektive ergeben sich durch Apothekenabgabepreis ggf. abzüglich Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (packungsspezifischer Betrag) und abzüglich Apothekenabschlag (1,77 Euro). Ein Abzug des Rabatts des pharmazeutischen Unternehmers entfällt für Venetoclax und Ibrutinib, da der Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe abgelöst wurde.</p> <p>b: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KV: kassenärztliche Vereinigung, mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Lauer-Taxe (Stand 15.09.2018)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 wurden für die dort aufgeführten Arzneimittel die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgebildet. Bei Venetoclax als Monotherapie, Ibrutinib und Idelalisib handelt es sich um eine dauerhafte Gabe der Arzneimittel ohne konkret zeitlich begrenzte Anwendung nach Fachinformation. Für diese Arzneimittel wurde die Berechnung auf Basis des günstigsten Preises pro Tablette ohne Berücksichtigung eines Verwurfs durchgeführt. Für die Berechnung der Preise der weiteren Arzneimittel wurden verschiedene Packungsgrößen verwendet, um den geringsten Verwurf zu gewährleisten. Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. September 2018) entnommen.

Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (Bundesgesetzblatt (BGBl.) I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 G des Gesetzes vom 04. Mai 2017 (I 1050) geändert worden ist, zusammen (13). Zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag, der Apothekenzuschlag, sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Aus GKV-Perspektive wurden Apothekenabschlag von 1,77 € (gemäß § 130 SGB V) und ggf. Herstellerrabatt (gemäß § 130a SGB V) berücksichtigt und abgezogen. Bei Venetoclax und Ibrutinib entfällt der Abzug des Herstellerrabatts, da für diese Wirkstoffe der Herstellerrabatt abgelöst wurde.

Anmerkungen zur Berechnung der Kosten von Venetoclax

Venetoclax wird über einen Zeitraum von fünf Wochen auf die Standarddosis von 400 mg pro Tag aufdosiert. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden, ausgehend von der Startpackung, 10 mg × 14 Stück (Pharmazentralnummer, PZN: 12448757) in Woche 1, für Woche 2 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, da dies der Versorgungsrealität entspricht. Ab Woche 5 wird die 100 mg × 112 Stück-Packung (PZN: 12448817) berücksichtigt.

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

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

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				
Venetoclax (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	-	-	-
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)				
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	-	-	-

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
Idelalisib+Rituximab (3, 14)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Rituximab: Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus	8
BSC^a	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Patientenindividuell unterschiedlich		

a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.

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

Quellen: Fachinformationen, Hilfstaxe (Zugriff: 18.09.2018)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran

Allgemeine Anmerkung

Bezüglich der Kosten werden vom G-BA nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten, die für die Applikation des Arzneimittels, die Kontrolle des Behandlungserfolges bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen anfallen, werden nicht berücksichtigt. Entsprechend sah der G-BA in seinem Beschluss zu Venetoclax (Monotherapie) keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Therapie mit Venetoclax (15). Auch für die Therapien der ZVT wurden in der Bewertung von Ibrutinib (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) (16) keine zusätzlichen GKV-Kosten berücksichtigt, der G-BA gibt hier nur die Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösungen an. Im vorliegenden Dossier wurden daher lediglich Kosten für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Hilfstaxe (Zugriff am 18.09.2018)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT wurden in der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband, Zugriff am 18. September 2018) recherchiert.

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	-	-	-
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)				
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	-	-	-

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
Idelalisib+Rituximab (3, 14)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörper (8 ×)	568,00	5.680,00 - 17.040,00
BSC^a	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen (17). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.</p> <p>a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KV: kassenärztliche Vereinigung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Hilfstaxe (Zugriff am 18.09.2018)</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (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 (1)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Venetoclax 80.068,41 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 80.068,41 <u>Zusatzkosten:</u> - in der Summe: 80.068,41	Venetoclax 800.684,10 - 2.402.052,30 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 800.684,10 - 2.402.052,30 <u>Zusatzkosten:</u> - in der Summe: 800.684,10 - 2.402.052,30

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
ZVT Teilpopulation I + II (wird gemeinsam dargestellt, da identisch)			
Ibrutinib (2)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Ibrutinib 77.696,09 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 77.696,09 <u>Zusatzkosten:</u> - in der Summe: 77.696,09	Ibrutinib 776.960,90 - 2.330.882,70 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 776.960,90 - 2.330.882,70 <u>Zusatzkosten:</u> - in der Summe: 776.960,90 - 2.330.882,70
Idelalisib+ Rituximab (3, 4, 14)	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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Idelalisib 52.040,00 Rituximab 26.182,40 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 78.222,40 <u>Zusatzkosten:</u> 568,00 in der Summe: 78.790,40	Idelalisib 520.400,00 - 1.561.200,00 Rituximab 261.824,00 - 785.472,00 <u>Arzneimittelkosten gesamt:</u> 782.224,00 - 2.346.672,00 <u>Zusatzkosten:</u> 5.680,00 - 17.040,00 in der Summe: 787.904,00 - 2.363.712,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
BSC^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 Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.	Patientenindividuell unterschiedlich	

Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen (17). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Jahrestherapiekosten GKV basieren auf den gerundeten Jahrestherapiekosten pro Patient.

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sog. „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 im Anwendungsgebiet dar.

BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KV: kassenärztliche Vereinigung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Quellen: Fachinformation, Fachliteratur, Hilfstaxe (Zugriff am 18.09.2018)

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.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Venetoclax sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

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.

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Venetoclax geringer ausfallen werden, als in Abschnitt 3.3.5 angegeben.

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 Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®]) herangezogen. Für weitere Arzneimittel wurden die jeweiligen Fachinformationen verwendet; bezüglich der Behandlungsdauer und des Verbrauchs wurden ggf. Studienpublikationen zu den verschiedenen Kombinationstherapien herangezogen. Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Stand vom 15. September 2018) und in der Hilfstaxe (Zugriff am 18. September 2018) recherchiert. Zur Berechnung des Verbrauchs abhängig von Körpergewicht bzw. Körperoberfläche wurde ein Durchschnittsgewicht von 76,3 kg und eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Mikrozensus 2013) herangezogen (12).

Die Berechnungen zu Kosten wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (17). 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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
2. Janssen-Cilag International NV (Janssen). Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 02/2018) - Ibrutinib. 2018.
3. Gilead Sciences International Ltd (Gilead). Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 04/2018) - Idelalisib. 2018.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriff am: 09.10.2018]
9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
10. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050-6.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. 2014. Verfügbar unter:

- <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 15.10.2018]
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 G des Gesetzes vom 04. Mai 2017 (I 1050) geändert worden ist (Arzneimittelpreisverordnung - AMPreisV). 2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>. [Zugriff am: 12.10.2018]
 14. Celltrion Healthcare Hungary Kft. (mundipharma). Fachinformation Truxima[®] 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 05/2018) - Rituximab. 2018.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.10.2018]
 17. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulationen Dossier Venetoclax (Stand Lauer-Taxe: 15.09.2018). 2018.

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 Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®) (1) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Aufdosierungsplan

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss über einen Zeitraum von 5 Wochen schrittweise bis zur Tagesdosis von 400 mg entsprechend den Angaben in Tabelle 3-17 erhöht werden.

Tabelle 3-17: Aufdosierungsschema

Woche	Tagesdosis von Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Der 5-wöchige Aufdosierungsplan ist so konzipiert, dass eine schrittweise Verringerung der Tumorlast (Debulking) und des Risikos eines Tumorlysesyndroms erreicht wird.

Venetoclax-Dosis nach Aufdosierung bei Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Venetoclax beträgt 400 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.

Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS)

Venetoclax kann zu einer raschen Verkleinerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS).

Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast (z. B. Lymphknoten mit ≥ 5 cm Durchmesser oder hohe absolute Lymphozytenzahl [absolute lymphocyte count, ALC $\geq 25 \times 10^9/l$]) ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 80 ml/min) noch weiter. Das Risiko kann sinken, wenn die Tumorlast unter Behandlung mit Venetoclax abnimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels CT) erfolgen. Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden. Zur Prophylaxe sollten die unten stehenden Maßnahmen befolgt werden. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten die Maßnahmen intensiviert werden.

Flüssigkeitszufuhr

Um das Risiko eines TLS zu reduzieren, sollten die Patienten während der Aufdosierungsphase ausreichend hydratisiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ab 2 Tage vor, und während der gesamten Aufdosierungsphase, täglich reichlich Wasser zu trinken. Insbesondere sollten die Patienten an den 2 Tagen vor und am Tag der ersten Dosisgabe sowie bei jeder nachfolgenden Dosiserhöhung angewiesen werden, täglich 1,5 bis 2 l Wasser zu trinken. Je nach Risiko eines TLS oder bei Patienten, bei denen durch orale Aufnahme kein ausreichendes Flüssigkeitsniveau aufrechterhalten werden kann, sollte die Hydratisierung intravenös erfolgen.

Harnsäuresenkende Arzneimittel

Patienten, die einen hohen Harnsäurespiegel aufweisen oder bei denen das Risiko eines TLS besteht, sollten 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Venetoclax harnsäuresenkende Arzneimittel erhalten. Diese Behandlung kann während der Aufdosierungsphase fortgesetzt werden.

Laboruntersuchungen

Vor Dosisgabe: Bei allen Patienten sollten vor Gabe der ersten Dosis laborchemische 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.

Nach Dosisgabe: Bei Patienten, bei denen ein TLS-Risiko besteht, sollten die Werte der laborchemischen Blutuntersuchungen 6 bis 8 Stunden sowie 24 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax kontrolliert werden. Bei auffälligen Elektrolytwerten sollte umgehend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Die nächste Dosis von Venetoclax sollte erst

verabreicht werden, nachdem die 24 Stunden-Werte der laborchemischen Blutuntersuchungen ausgewertet wurden. Bei der 50-mg-Dosis und bei Patienten, die bei nachfolgenden Dosiserhöhungen weiterhin ein Risiko aufweisen, sollte derselbe Überwachungsplan befolgt werden.

Hospitalisierung

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Eine Hospitalisierung bei nachfolgenden Dosiserhöhungen sollte auf der Basis einer erneuten Risikobeurteilung in Betracht gezogen werden.

Dosisanpassungen bei einem Tumorlysesyndrom

Weist ein Patient veränderte Werte bei laborchemischen Blutuntersuchungen auf, die auf ein TLS hindeuten, sollte am nächsten Tag keine Dosis von Venetoclax verabreicht werden. Bilden sich diese innerhalb von 24 – 48 Stunden nach der letzten Dosis zurück, kann die Behandlung mit Venetoclax mit derselben Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei klinischen TLS-Fällen oder Veränderungen der laborchemischen Blutwerte, bei denen die Normalisierung länger als 48 Stunden dauert, sollte die Behandlung mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle 3-18). Bei Wiederaufnahme der wegen eines TLS unterbrochenen Behandlung mit Venetoclax sollten die Anweisungen zur Vorbeugung eines TLS (siehe oben „*Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms*“) befolgt werden.

Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten

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 sollte die Behandlung mit Venclyxto abgesetzt werden. Sobald die Toxizität auf Grad 1 oder den Basiswert (Normalisierung) 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 Dosisenkung in Tabelle 3-18 befolgt werden, wenn die Behandlung mit Venetoclax nach der Normalisierung wieder aufgenommen wird. Nach Ermessen des Arztes kann auch eine stärkere Dosisenkung erfolgen. Bei Patienten, bei denen eine Dosisenkung auf unter 100 mg über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen erforderlich ist, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-18: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten

Dosis bei Behandlungsunterbrechung (mg)	Dosis bei Behandlungswiederaufnahme (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aDie angepasste Dosis sollte 1 Woche beibehalten werden, bevor sie erhöht wird.

Bei Patienten, bei denen die Behandlung während der ersten 5 Wochen der Aufdosierungsphase länger als 1 Woche bzw. nach Abschluss der Aufdosierungsphase länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, sollte das TLS-Risiko erneut beurteilt werden, um zu bestimmen, ob ein erneuter Behandlungsbeginn mit einer verringerten Dosis notwendig ist (z. B. alle oder einige Aufdosierungsschritte; siehe Tabelle 3-18).

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase und für andere Toxizitäten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])) erhöhen.

Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Titrationsdosen von Venetoclax mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Nach Beendigung der Aufdosierungsphase

Bei Patienten, die eine stabile Tagesdosis von Venclyxto erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50 % und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren 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. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors

sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Versäumte Einnahme

Versäumt ein Patient die Einnahme einer Dosis von Venetoclax und sind nicht mehr als 8 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 8 Stunden seit dem Zeitpunkt der üblichen Einnahme vergangen, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht mehr nachholen und am folgenden Tag wieder mit der Einnahme gemäß Dosierungsplan fortfahren.

Falls sich ein Patient nach der Einnahme erbricht, sollte an diesem Tag keine weitere Dosis eingenommen werden. Am folgenden Tag sollte mit der nächsten verordneten Dosis zum üblichen Zeitpunkt fortgefahren werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min und < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) kann eine intensivere Prophylaxe und Überwachung erforderlich sein, um das TLS-Risiko zu Beginn und während der Aufdosierungsphase zu senken (siehe „Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms“ oben). Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) oder Dialysepatienten ist nicht erwiesen und es wurde keine Dosierungsempfehlung für diese Patienten festgelegt. Venetoclax ist nur dann an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu verabreichen, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, und die Patienten sind aufgrund eines erhöhten TLS-Risikos engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Es wird nicht empfohlen, Venetoclax Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Venetoclax bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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 Wirksamkeitsverlusts zu vermeiden, sollten die Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerbrochen oder aufgelöst werden.

Während der Aufdosierungsphase sollte Venetoclax morgens eingenommen werden, um die laborchemische Überwachung zu erleichtern.

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

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während der Aufdosierungsphase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tumorlysesyndrom

Bei vorbehandelten CLL-Patienten mit einer hohen Tumorlast trat unter der Behandlung mit Venetoclax ein Tumorlysesyndrom, einschließlich Todesfällen, auf.

Venetoclax kann zu einer raschen Verringerung der Tumorlast führen. In der anfänglichen 5-wöchigen Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines Tumorlysesyndroms (TLS). Veränderungen der Elektrolytwerte, die auf ein TLS hindeuten und eine umgehende Behandlung erfordern, können bereits 6 bis 8 Stunden nach der ersten Dosis von Venetoclax und bei jeder Dosiserhöhung auftreten.

Das Risiko eines TLS besteht fortlaufend und basiert auf mehreren Faktoren, darunter auch Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast (z. B. Lymphknoten mit ≥ 5 cm Durchmesser oder hohe ALC [$\geq 25 \times 10^9/l$]) ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Behandlung mit Venetoclax erhöht. Das Risiko steigt im Falle einer eingeschränkten

Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$) noch weiter. Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. Falls nötig, sollte die Behandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation 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 Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Venetoclax-Exposition und kann das Risiko eines TLS zu Beginn und während der Aufdosierungsphase erhöhen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Auch Inhibitoren von P-gp oder BCRP können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Neutropenie

Bei Patienten, die in der Kombinationsstudie mit Venetoclax und Rituximab (GO28667/MURANO) und in den Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden, wurde eine Neutropenie vom Grad 3 oder 4 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie werden Dosisunterbrechungen oder -senkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Fälle von Sepsis mit fatalem Ausgang, wurden berichtet. 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 wurden nicht untersucht. Während und nach der Behandlung sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bis eine Erholung der B-Zellen eingetreten ist.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Venetoclax-Exposition führen, sodass das Risiko einer mangelnden Wirksamkeit besteht. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Venetoclax eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Venetoclax wird in erster Linie durch CYP3A metabolisiert.

Substanzen, die zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen von Venetoclax führen können

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, einmal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen führte bei 11 vorbehandelten Patienten mit NHL zu einem Anstieg der C_{\max} von Venetoclax um das 2,3-Fache und der AUC_{∞} um das 6,4-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von einmal täglich 50 mg Ritonavir, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, über einen Zeitraum von 14 Tagen führte bei 6 gesunden Probanden zu einem Anstieg der C_{\max} von Venetoclax um das 2,4-Fache und der AUC_{∞} um das 7,9-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren führt voraussichtlich zu einem durchschnittlichen Anstieg der Venetoclax-AUC um das 5,8- bis 7,8-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Ritonavir) zu Beginn und während der Aufdosierungsphase ist aufgrund des erhöhten Risikos eines TLS kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase sollte die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) vermieden werden. Es sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Aufdosierungsdosen von Venetoclax (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®)) mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen und Symptome eines TLS überwacht werden.

Bei Patienten, welche die Aufdosierungsphase abgeschlossen haben und eine stabile Tagesdosis von Venetoclax erhalten, sollte die Dosis von Venetoclax bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A-Inhibitoren um 50 % und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren um 75 % gesenkt werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten hin überwacht werden, und es kann notwendig sein, die Dosis weiter anzupassen. 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Inhibitors sollte wieder dieselbe Dosis von Venetoclax wie vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®)).

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

P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Venetoclax ist ein Substrat für P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung einer Einmaldosis von 600 mg Rifampicin, eines P-gp-Inhibitors, bei 11 gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der C_{\max} von Venetoclax um 106 % und der AUC_{∞} um 78 %. Die gleichzeitige Verwendung von Venetoclax 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 Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, einmal täglich über einen Zeitraum von 13 Tagen bei 10 gesunden Probanden führte zu einer Senkung der C_{\max} von Venetoclax um 42 % und der AUC_{∞} um 71 %. 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. Es sollten alternative Behandlungen mit einer geringeren CYP3A-Induktion in Betracht gezogen werden. Zubereitungen mit Johanniskraut sind während der Behandlung mit Venetoclax kontraindiziert, da die Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Azithromycin

In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit 12 gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von 500 mg Azithromycin am ersten Tag, gefolgt von 250 mg Azithromycin einmal täglich über 4 Tage, die C_{\max} von Venetoclax um 25 % und die AUC_{∞} um 35 %. Während kurzzeitiger gemeinsamer Anwendung von Azithromycin mit Venetoclax ist keine Dosisanpassung notwendig.

Magensäurereduzierende Substanzen

Auf Basis von populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen ist davon auszugehen, dass magensäurereduzierende Substanzen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antazida) die Bioverfügbarkeit von Venetoclax nicht beeinflussen.

Gallensäure-Komplexbildner

Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern mit Venetoclax wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann. Wenn ein Gallensäure-Komplexbildner gleichzeitig mit Venetoclax angewendet werden muss, sollte die Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) des Gallensäure-Komplexbildners beachtet werden, um das Risiko für eine Wechselwirkung zu reduzieren. Venetoclax sollte mindestens 4 – 6 Stunden nach dem Komplexbildner angewendet werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentration durch Venetoclax verändert werden kannWarfarin

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 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-, BCRP- und OATP1B1-Inhibitor. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie führte die Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Venetoclax mit 0,5 mg Digoxin, einem P-gp-Substrat, zu einem Anstieg der Digoxin- C_{\max} um 35 % und der Digoxin- AUC_{∞} um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von P-gp- oder BCRP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Everolimus, Sirolimus) mit Venetoclax 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. Dabigatranexetil), sollte die Anwendung zeitlich so lang wie möglich getrennt von der Anwendung von Venetoclax erfolgen, um eine mögliche Wechselwirkung zu minimieren.

Wenn ein Statin (OATP-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen sollten während der Anwendung von Venclxyto und mindestens bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von Venetoclax und bis zu 30 Tage nach der Behandlung hoch zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Venetoclax die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringert. Aus diesem Grund sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode einsetzen.

Schwangerschaft

Auf Basis von Untersuchungen zur embryonalen/fötalen Toxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclxyto®)) kann Venetoclax bei Verabreichung an Schwangere zur Schädigung des Fötus führen.

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Daten über die Anwendung von Venetoclax bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Venetoclax

(Venclyxto®)). Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Venetoclax oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Venclyxto unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Venetoclax 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 beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation 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

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Venclyxto basiert auf den Daten von 490 CLL-Patienten, die in klinischen Prüfungen mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder als Monotherapie behandelt wurden. Die Sicherheitsauswertung umfasste Patienten aus einer Phase-III-Studie (MURANO), zwei Phase-II-Studien (M13-982 und M14-032) sowie einer Phase-I-Studie (M12-175). MURANO war eine randomisierte kontrollierte Studie, in der 194 Patienten mit vorbehandelter CLL Venetoclax in Kombination mit Rituximab erhielten. In den Phase II- und Phase-I-Studien wurden 296 Patienten mit vorbehandelter CLL, darunter 188 Patienten mit 17p-Deletion und 92 Patienten, bei denen ein Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs versagte, mit Venetoclax als Monotherapie behandelt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®)).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 20\%$, alle Grade) bei Patienten, die in der Kombinationsstudie mit Rituximab Venetoclax erhielten, waren Neutropenie, Durchfall und Infektionen der oberen Atemwege. In den Monotherapiestudien waren die häufigsten Nebenwirkungen Neutropenie/reduzierte Neutrophilenzahl, Durchfall, Übelkeit, Anämie, Fatigue und Infektionen der oberen Atemwege.

Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) unter Venetoclax in Kombination mit Rituximab oder als Monotherapie handelte es sich um Pneumonie, febrile Neutropenie und TLS.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Venclxyto berichtet wurden, sind in Tabelle 3-19 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Venetoclax behandelten Patienten mit CLL berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade) ^a	Nebenwirkung	Grad $\geq 3^a$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege	
	Häufig	Sepsis Pneumonie Harnwegsinfektion	Sepsis Pneumonie Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie	Neutropenie Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie Lymphopenie	Febrile Neutropenie Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperphosphatämie	
	Häufig	Tumorlysesyndrom Hyperkaliämie Hyperurikämie Hypokalzämie	Tumorlysesyndrom Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie
	Gelegentlich		Hyperurikämie

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade) ^a	Nebenwirkung	Grad $\geq 3^a$
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit Verstopfung	
	Häufig		Durchfall Erbrechen Übelkeit
	Gelegentlich		Verstopfung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
	Häufig		Fatigue
Untersuchungen	Häufig	Kreatininkonzentration im Blut erhöht	
	Gelegentlich		Kreatininkonzentration im Blut erhöht
^a Es wird nur die größte in den Studien beobachtete Häufigkeit angegeben (auf Basis der Studien MURANO, M13-982, M14-032 und M12-175).			

Behandlungsabbruch und Dosisverringerng aufgrund von Nebenwirkungen

16 % der Patienten, die in der MURANO-Studie mit der Kombination aus Venetoclax und Rituximab behandelt wurden, brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. In den Monotherapiestudien mit Venetoclax brachen 9 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 15 % der Patienten vorgenommen, die in der MURANO-Studie die Kombination aus Venetoclax und Rituximab erhielten, und bei 12 % der Patienten, die in den Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden.

Bei 71 % der Patienten, die in der MURANO-Studie mit der Kombination aus Venetoclax und Rituximab behandelt wurden, kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax führte, war Neutropenie (43 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumorlysesyndrom

Das Tumorlysesyndrom (TLS) wurde als ein bedeutendes Risiko bei Beginn der Behandlung mit Venetoclax identifiziert. In den frühen Dosisfindungsstudien der Phase I, die eine kürzere (2- bis 3-wöchige) Titrationsphase und eine höhere Anfangsdosis hatten, lag die Inzidenz des

TLS bei 13 % (10/77, 5 laborwertbezogene TLS, 5 klinische TLS). Darunter waren 2 Todesfälle und 3 Fälle von akutem Nierenversagen, von denen einer eine Dialyse erforderte.

Nach Umstellung des Dosierungsschemas und Anpassung der Prophylaxe- und Überwachungsmaßnahmen konnte das TLS-Risiko gesenkt werden. In klinischen Studien zu Venetoclax wurden Patienten mit einem messbaren Lymphknoten ≥ 10 cm oder solche mit sowohl $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ und messbarem Lymphknoten ≥ 5 cm stationär aufgenommen, um eine intensivere Flüssigkeitszufuhr und Überwachung am Tag der ersten Dosis von 20 mg bzw. 50 mg während der Aufdosierungsphase sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])).

Bei 122 Patienten mit CLL mit einer Anfangsdosis von 20 mg pro Tag und einer Steigerung der Dosis über einen Zeitraum von 5 Wochen auf eine Tagesdosis von 400 mg betrug die TLS-Rate 3 % (Studien M13-982 und M14-032). Bei allen Ereignissen handelte es sich um laborwertbezogene TLS (auffällige Laborwerte, die ≥ 2 der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden entsprachen: Kalium > 6 mmol/l, Harnsäure > 476 μ mol/l, Kalzium $< 1,75$ mmol/l oder Phosphat $> 1,5$ mmol/l; oder die als TLS-Ereignisse berichtet wurden), die bei Patienten mit Lymphknoten ≥ 5 cm oder $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ auftraten. Bei diesen Patienten wurde kein Fall von TLS mit klinischen Folgen wie akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen oder plötzlicher Tod und/oder Krampfanfälle beobachtet. Alle Patienten wiesen eine $CrCl \geq 50$ ml/min auf.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie (MURANO) betrug die Inzidenz des TLS bei Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, 3 % (6/194). Nach Aufnahme von 77/389 Patienten in die Studie wurde der Prüfplan geändert und die unter „Dosierung“ (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])) beschriebenen aktuellen Maßnahmen zur TLS-Prophylaxe und Überwachung aufgenommen. Alle TLS-Ereignisse traten während der Aufdosierungsphase von Venetoclax auf und gingen innerhalb von zwei Tagen zurück. Alle sechs Patienten schlossen die Aufdosierung ab und erreichten die empfohlene Venetoclax-Tagesdosis von 400 mg. Bei den Patienten, die sich an den 5-wöchigen Aufdosierungsplan und die TLS-Prophylaxe- und -Überwachungsmaßnahmen hielten, wurde kein klinisches TLS beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto[®])). Die Rate der für TLS relevanten auffälligen Laborwerte vom Grad ≥ 3 betrug für Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hyperurikämie jeweils 1 %.

Neutropenie

Bei der Behandlung mit Venclyxto wurde Neutropenie als Risiko identifiziert. In der MURANO-Studie wurde bei 61 % der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab eine Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 43 % der Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 3 % der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie ab. Bei 32 % der Patienten wurde eine Neutropenie vom Grad 3 und bei 26 % der Patienten vom Grad 4 berichtet. Die Dauer einer Neutropenie vom Grad 3 bzw. 4 betrug im Median 8 Tage (Spannweite: 1–712 Tage). Unter der Behandlung mit

Venetoclax in Kombination mit Rituximab wurde bei 4 % der Patienten eine febrile Neutropenie, bei 18 % Infektionen vom Grad ≥ 3 und bei 21 % schwerwiegende Infektionen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Ein spezielles Antidot für Venetoclax existiert nicht. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten 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 Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®)). Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der hohen Eiweißbindung von Venetoclax ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Venetoclax führt.

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 Ib (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 (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

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 6 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 der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto[®]) entnommen (2).

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 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).

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 dem RMP; Version 3.3 entnommen (3). Eine Veröffentlichung des EPAR lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

Tabelle 3-20: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Tumorlysesyndrom (TLS)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Anwendung, einschließlich prophylaktische Bestimmungsmethoden für TLS, sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten eines TLS sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind in Abschnitt 4.5 der SmPC beschrieben. 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Neutropenie	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für das Auftreten einer Neutropenie sind in Abschnitt 4.4 der SmPC gelistet. Neutropenie wird als sehr häufige Nebenwirkung 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. • Packungsbeilage <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwerwiegende Infektion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. Unterstützende Maßnahmen bei Infektionen, die mit einer Neutropenie in Verbindung gebracht werden, werden in Abschnitt 4.4 der SmPC beschrieben. Die beobachteten Infektionen und Befälle sind in 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Embryonale/fötale Toxizität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Medikationsfehler	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Richter-Transformation	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 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. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine
Zweite primäre Malignität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</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. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Studien zur Kanzerogenität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Aussagen 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. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Sicherheit bei schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei schweren Nierenfunktionsstörungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> 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 <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>
Sicherheit bei Langzeitexposition (> 12 Monate)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Die Angabe zur medianen Behandlungsdauer ist in Abschnitt 5.1 der SmPC enthalten.</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. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine</p>

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, 3).

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 Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto[®] 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclyxto[®] - Venetoclax. 2018.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core Risk Management Plan for Venetoclax (Venclyxto[®]); Version 3.3 (Stand 09/2018). 2018.