

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener
Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).*

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

Stand: 03.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 128

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den Teilpopulationen und ZVT	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien und daraus resultierendes OS.....	21
Tabelle 3-3: MRD-Negativität und CR-Raten derzeitig verfügbarer CLL-Erstlinienbehandlungen.....	31
Tabelle 3-4: Ansprechen und Überleben der Hochrisikopopulation mit <i>TP53</i> -Aberrationen bei Chemotherapie/Chemoimmuntherapie in Studien zur Erstlinientherapie	33
Tabelle 3-5: PFS bei Chemotherapie/Chemoimmuntherapie nach dem <i>IGHV</i> -Mutationsstatus.....	34
Tabelle 3-6: PFS bei Behandlung mit Ibrutinib-basierten Therapien nach <i>IGHV</i> -Mutationsstatus.....	35
Tabelle 3-7: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2020.....	42
Tabelle 3-8: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2025	43
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-10: Relevante Kriterien für eine Chemoimmuntherapie-Nichteignung.....	46
Tabelle 3-11: Herleitung der aktuellen Zielpopulation – Teilpopulationen.....	46
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-16: Dosierungsschema bei Behandlung mit Venetoclax (in Kombination mit Obinutuzumab) und sich daraus ergebender Jahresverbrauch	75
Tabelle 3-17: Verwendete Quellen für die jeweilige Therapie der ZVT	76
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	88

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	89
Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	90
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	93
Tabelle 3-26: Aufdosierungsschema	99
Tabelle 3-27: Dosisanpassung aufgrund von TLS und anderen Toxizitäten	102
Tabelle 3-28: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit Venetoclax behandelten Patienten mit CLL berichtet wurden	111
Tabelle 3-29: Risk Management Plan	117
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter
µmol	Mikromol
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ALC	absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BCRP	Brustkrebsresistenz-Protein (breast cancer resistance protein)
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD19	CD19-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 19) (cluster of differentiation 19)
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)

Abkürzung	Bedeutung
CD23	CD23-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 23) (cluster of differentiation 23)
CD5	CD5-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 5) (cluster of differentiation 5)
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale)
CIT	Chemoimmuntherapie
Clb-Obi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
Clb-Ofa	Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab
Clb-R	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	CLL International Prognostic Index
Cmax	maximale Plasmakonzentration (maximum serum concentration)
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine-clearance)
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration)
CT	Computertomografie
cm	Zentimeter
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
d. h.	das heißt
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
FC	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HBcAk	HBV-core-Antikörper
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen (HBV surface antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hazard-Ratio
Ibr	Ibrutinib
Ibr-Obi	Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab
Ibr-R	Ibrutinib in Kombination mit Rituximab
ICD10	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (international classification of disease)
<i>IGHV</i>	variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region)
<i>IGHV</i> mut	mutiertes <i>IGHV</i> -Gen
<i>IGHV</i> unmut	unmutiertes <i>IGHV</i> -Gen
INR	international normalisiertes Verhältnis (international normalized ratio)
IU	International Unit
iwCLL	internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie
k. A	keine Angabe

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MBL	monoklonale B-Zell-Lymphozytose
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
n	Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen
n. e.	nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OATP	Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OTC	Over-the-Counter
PD	Progress (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PLL	B-Zell-Prolymphozytenleukämie
PR	partielle Remission
PSUR	Periodic Safety Update Report

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	stabiler Erkrankungszustand (stable disease)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
SOC	System Organ Class
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STandardized Reporting Of Secondary dataAnalyses)
Tabl.	Tablette(n)
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
<i>TP53mut</i>	Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (time to next anti-leukemic treatment)
u. a	unter anderem
Ven	Venetoclax
Ven-Obi	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
vgl.	vergleiche
w & w	abwartendes Verhalten (watch and wait)
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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) in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). Zudem besteht für Venetoclax eine Zulassung als Monotherapie seit Dezember 2016 sowie in Kombination mit Rituximab seit Oktober 2018 für andere CLL-Patientenpopulationen (1).

Das vorliegende Dossier beschränkt sich jedoch auf die neu zugelassene Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zwischen drei Teilpopulationen differenziert, je nachdem, ob die Patienten für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind oder nicht. Bei Eignung für eine Chemoimmuntherapie wird unterschieden, ob die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommen. Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, sind solche, die eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder eine Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53mut) aufweisen bzw. Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die folgenden Teilpopulationen und ZVT herangezogen:

Tabelle 3-1: Übersicht zu den Teilpopulationen und ZVT

Teilpopulationen	ZVT
<u>Teilpopulation I (FCR-geeignet):</u>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR
<u>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet):</u>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	BR oder Clb-Obi oder Clb-R
<u>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet):</u>	
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen ^a nicht angezeigt ist	Ibrutinib
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie zu erwarten ist. Der IGHV-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (2)</p>	

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

In Beratungsgesprächen am 09. Januar 2019 und 15. Juli 2019 (Vorgangsnummer 2018-B-238 & Vorgangsnummer 2019-B-137) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die ZVT für das hier vorliegende Anwendungsgebiet fest (2, 3). Das Ergebnis der Beratung ist in Abschnitt 3.1.1 (Tabelle 3-1) dargestellt.

AbbVie folgt der Festlegung des G-BA.

Die Einteilung in die drei Teilpopulationen nimmt der G-BA abhängig von der Eignung der Patienten für eine FCR-Therapie bzw. für eine (andere) Chemoimmuntherapie vor.

Für Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53*mut stellt FCR die empfohlene Erstlinientherapie dar (Teilpopulation I). Neben dem 17p-Deletions- und *TP53*-Mutationsstatus nennt der G-BA aber noch weitere Kriterien, die zu berücksichtigen sind, um die FCR-Eignung zu bestimmen. So ist eine FCR-Therapie beispielsweise nicht für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand geeignet. Um die FCR-Eignung zu definieren, soll daher laut G-BA eine angemessene Auswahl der folgenden Kriterien verwendet werden:

- Alter
- Nierenfunktion
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Autoimmunzytopenie
- Allgemeinzustand
- Komorbiditäten
- 17p-Deletions- und *TP53*-Mutationsstatus

Für Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53*mut, die nicht für eine FCR-Therapie infrage kommen, hat der G-BA mehrere alternative Chemoimmuntherapien als ZVT festgelegt (Teilpopulation II; Tabelle 3-1).

Der Teilpopulation III ordnet der G-BA sowohl Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut zu als auch Patienten, die aus anderen Gründen für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Für Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut kommt regelhaft keine Chemoimmuntherapie (inkl. FCR) infrage. Von Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise jene umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie zu erwarten ist. In Anlehnung an das G-BA Beratungsgespräch wird der Mutationsstatus der variablen Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region, *IGHV*) als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen und der Eignung für eine Chemoimmuntherapie (inkl. FCR)

herangezogen. Dies geschieht, da sich in verschiedenen Studien umfassend gezeigt hat, dass Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen ein schlechtes Ansprechen auf Chemoimmuntherapien aufweisen und dies gegenüber Patienten mit einem mutierten *IGHV*-Gen mit einem signifikant kürzeren progressionsfreien Überleben (progression free survival, PFS) sowie Gesamtüberleben assoziiert ist (4-13). Weitere Faktoren sind ein reduzierter bzw. schlechter Allgemeinzustand und Kontraindikationen. Als ZVT für Teilpopulation III wird Ibrutinib festgelegt.

Für Patienten, die nur palliativ symptomorientiert behandelt werden (best supportive care, BSC), bildet der G-BA keine eigene Teilpopulation, da er den Anteil dieser Patienten aufgrund eines geänderten therapeutischen Vorgehens als nicht mehr hinreichend groß einschätzt (2, 3).

Die beschriebenen Operationalisierungskriterien für die drei Teilpopulationen spiegeln den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider. Gemäß den Leitlinien richtet sich die Wahl der Erstlinientherapie primär nach den Komorbiditäten bzw. der körperlichen Verfassung, der Nierenfunktion und dem genetischen Status (*TP53*-Aberrationen, *IGHV*-Mutationsstatus), nachrangig kann auch das Alter (≤ 65 Jahre bzw. > 65 Jahre) berücksichtigt werden. Als Maß für Umfang und Schwere der Komorbiditäten dient der Score der Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale, CIRS); zur Abgrenzung von Patienten mit gutem von Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand nennen die Leitlinien einen Cut-off-Wert von 6 (14, 15).

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 4. 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 den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu 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 03/2020) - Venetoclax. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-137 – Venetoclax. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-238 – Venetoclax. 2019.
4. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017;130(21):2278-82.
5. 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.
6. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
7. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
8. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
9. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37-50.
10. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Buhler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):969-75.
11. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
12. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(4):1410-6.
13. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019.

15. 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.

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.

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. Zunächst asymptomatisch, treten im späteren Verlauf der Krankheit unspezifische, als B-Symptome bezeichnete Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß 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 (1, 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 (5-7): Die Anzahl an B-Lymphozyten muss 5.000 Zellen pro μL übersteigen, die B-Lymphozyten müssen klonal identisch sein (zu erkennen an der sogenannten Leichtkettenrestriktion) und eine Kombination der Oberflächenmarker CD5, CD19, CD20 und CD23 (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.

Die CLL ist eine heterogene Erkrankung. Verschiedene Faktoren können die Prognose der Erkrankung beeinflussen: Vor allem genetische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein von *TP53*-Aberrationen (*del(17p)* und/oder *TP53mut*) sowie ein unmutiertes *IGHV*-Gen, beschleunigen den Erkrankungsverlauf und können das Ansprechen auf Chemo- oder Chemoimmuntherapien reduzieren (8-21). Außerdem beeinflusst der Allgemeinzustand eines Patienten (fit, unfit, gebrechlich) den Verlauf der Erkrankung, da die Therapiemöglichkeiten dadurch eingeschränkt werden können. CLL-Patienten lassen sich gemäß der Stagingssysteme

nach Binet oder Rai in verschiedene Krankheitsstadien mit unterschiedlich langem prognostiziertem Überleben einteilen (22, 23).

Die Erstlinientherapie der CLL erfolgt nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO) erst bei einer aktiven Erkrankung¹. Welche Therapie gewählt wird, richtet sich primär nach dem Allgemeinzustand (z. B. Komorbidität, Nierenfunktion), dem Vorhandensein zytogenetischer Aberrationen und dem *IGHV*-Mutationsstatus; nachrangig kann auch das Alter des Patienten berücksichtigt werden. Eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) wird in der Erstlinienbehandlung generell nicht empfohlen. Als Therapieoptionen stehen in erster Linie eine Ibrutinib-Monotherapie und Chemoimmuntherapien zur Verfügung, wobei die DGHO-Leitlinie insbesondere bei Hochrisikopatienten mit *del(17p)* und/oder *TP53*mut oder unmutiertem *IGHV*-Gen einer Ibrutinib-Therapie den Vorzug gibt (5).

Beschreibung der Erkrankung

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. Die auftretenden B-Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust zeigen sich meist erst in fortgeschrittenen Stadien und dann auch nur vage und unspezifisch. Im späteren Verlauf können die Symptome jedoch durch die Infiltration und Schädigung der lymphatischen Organe und anderer Organsysteme, wie der Leber, stärker und für eine CLL charakteristischer werden. So sind Lymphadenopathie sowie Spleno- und Hepatomegalien typische Begleitsymptome der späten Stadien der CLL. Außerdem kommt es durch den Befall des Knochenmarks zur Beeinträchtigung der normalen Blutbildung. In der Folge können neben Anämien und Thrombozytopenien auch Funktionsstörungen des Immunsystems wie Autoimmunphänomene, beispielsweise Immunthrombozytopenien, auftreten (1, 2).

Risikofaktoren und Pathogenese

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CLL gelten Alter, genetische Faktoren und der Umgang mit speziellen Chemikalien, z. B. Benzol (3, 4). Zwar können Patienten jeden Alters eine CLL entwickeln, jedoch ist mit zunehmendem Alter eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten, die in einem medianen Alter zum Diagnosezeitpunkt von 71 – 72 Jahren bei Männern und 72 – 75 Jahren bei Frauen resultiert (5, 24, 25). Eine Familienhistorie mit lymphoproliferativen Erkrankungen, vor allem CLL, erhöht das Risiko außerdem deutlich. So haben Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten ein 8,5-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer CLL zu erkranken (26).

¹ Definition gemäß der Leitlinie des internationalen Workshops zu chronischer lymphatischer Leukämie (iwCLL) (6)

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 (5, 27, 28).

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 (27, 29).

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 antiapoptotischem 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 (28, 30-36). So ist die Überexpression von BCL-2 nicht nur mit der Tumorgenese an sich, sondern auch mit Resistenzentwicklungen gegenüber Chemotherapeutika assoziiert (36-43).

Prognose und Staging

Die Prognose beruht auf zahlreichen Faktoren wie Stadium der Erkrankung, Alter, relevanten Komorbiditäten und molekularer Zytogenetik, inkl. dem *IGHV*-Mutationsstatus und dem Vorliegen von *del(17p)* und/oder *TP53mut*.

Um die klinischen, biologischen und molekularen Marker mit unterschiedlichen prognostischen Stellenwerten besser zu definieren und zu kombinieren, wurde der CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) entwickelt und validiert (44, 45). Im CLL-IPI wurden fünf Hauptparameter inkl. *TP53*-Status (*del(17p)* und/oder *TP53mut*), *IGHV*-Mutationsstatus, Serum- β_2 -Mikroglobulin, klinischem Stadium nach Rai oder Binet und Alter integriert, um die Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose zu differenzieren. Diese fünf unabhängigen Prognosefaktoren werden entsprechend ihrer Bedeutung gewichtet. Die Einteilung der Patienten erfolgt in Riskogruppen mit niedrigem, mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko, welche statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben aufweisen (45).

Klinisches Stadium

Es existieren zwei verschiedene klinische Stagingssysteme, die benutzt werden, um eine allgemeine Prognoseabschätzung und das mediane Gesamtüberleben vorherzusagen (22, 23). Üblicherweise wird in Europa das dreistufige Binet-Stagingssystem (Binet A, B und C) verwendet (7). Das ursprünglich fünfstufige Rai-System (Rai 0, Rai I, Rai II, Rai III und Rai IV) wurde später modifiziert und ebenfalls auf drei Stufen (geringes, mittleres und hohes Risiko) reduziert (6). 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 Thrombozytenzahl) (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Binet und Rai mit Definition der Stadien 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 ^a	Rai 0	Lymphozytose > $15 \times 10^9/L$	> 10 Jahre ^{b,c}
Mittel	Binet B	Hb \geq 10 g/dL Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/L$ \geq 3 betroffene Regionen ^a	Rai I	Lymphozytose und Lymphadenopathie	> 8 Jahre ^b 5 Jahre ^c
			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 ^b 2 – 3 Jahre ^c
			Rai IV	Lymphozytose und Thrombozyten < $100 \times 10^9/L$ mit/ohne Lymphadenopathie/Organomegalie	

Das OS wurde an die Entwicklungen der letzten 30 Jahre angepasst.

a: Lymphknoten (zervikale, axilläre, inguinale Lymphknoten), Leber, Milz

b: Zahlen des OS nach Leitlinie der ESMO (7)

c: Zahlen des OS nach CLL-Leitlinie der DGHO (5)

CLL: chronische lymphatische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; dL: Deziliter; ESMO: Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie; Hb: Hämoglobin; L: Liter; OS: Gesamtüberleben

Quelle: (5, 7)

Komorbiditäten

Da das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 71 – 72 Jahren (Männer) und 72 – 75 Jahren (Frauen) liegt, ist mit dem Auftreten von Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Diabetes, Herz- und Atemwegserkrankungen zu rechnen (5, 24, 25). Eine Auswertung von Daten aus zwei Studien mit insgesamt 555 nicht vorbehandelten CLL-Patienten zeigte, dass bei

Studienbeginn 53 % der Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten aufwiesen. Das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten mit mindestens zwei Komorbiditäten signifikant kürzer als bei Patienten mit < 2 Komorbiditäten (71,7 Monate zu 90,2 Monaten) (46). Um das Ausmaß der Komorbiditäten abschätzen zu können, kann die CIRS-Skala angewendet werden. Diese Skala erfasst die Schwere der Komorbiditäten in 14 Organsystemen. Es sind insgesamt 56 Punkte möglich. Ab einem CIRS-Wert von sieben gelten Patienten als „unfit“ (5, 47-50). Momentan findet diese Skala eher im Rahmen von Studien als in der täglichen onkologischen Praxis Anwendung.

Molekulare Zytogenetik

Auch genetische Veränderungen wirken sich stark auf die Prognose aus. Bei 82 % der CLL-Patienten können chromosomale Aberrationen detektiert werden (14). Die häufigste Veränderung mit guter Prognose ist eine Deletion des langen Arms von Chromosom 13, sofern keine weiteren genetischen Aberrationen auftreten. Ein Verlust des langen Arms von Chromosom 11 wird mit fortgeschrittener CLL-Erkrankung zunehmend beobachtet und ist mit schneller Erkrankungsprogression sowie extensiver Lymphadenopathie assoziiert (8, 18, 50).

Eine besonders ungünstige Prognose geht mit del(17p) und/oder *TP53mut* einher, daher werden diese Patienten als Hochrisikopatienten eingruppiert (4, 6). Deletionen des kurzen Arms von Chromosom 17 betreffen in fast allen Fällen auch die Chromosomenbande 17p13, auf der *TP53*, das Gen des Tumorsuppressorproteins p53, liegt (50). Bei 80 % der Patienten mit del(17p) lassen sich innerhalb des zweiten *TP53*-Allels Mutationen nachweisen (18). Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 4 – 8 % der Patienten eine *TP53*-Aberration (del(17p) und/oder *TP53mut*) vor, bei Beginn der Erstlinientherapie bereits bei 10 – 12 %. Mit fortschreitender Erkrankung steigt die Häufigkeit weiter an, auf beispielsweise 40 % bei Fludarabin-refraktärer CLL und 50 – 60 % beim Richter-Syndrom (8). In einer retrospektiven Analyse wurde gezeigt, dass sich kleinere *TP53*-mutierte Subklone, die vor Therapiebeginn identifiziert wurden, zum Zeitpunkt des Rezidivs zur vorherrschenden Zellpopulation entwickeln können. Dabei resultieren die *TP53*-mutierten Subklone in einer ebenso ungünstigen Prognose wie klonale *TP53*-Aberrationen (51).

Die schlechte Prognose bei Vorliegen von *TP53*-Aberrationen wird bei Betrachtung des Gesamtüberlebens deutlich: Dieses liegt bei neu diagnostizierten, nicht vorbehandelten Patienten bei 3 – 5 Jahren. Nur etwa 30 % der Patienten sind nach 10 Jahren noch am Leben, was einer ungefähr 70%igen Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung entspricht (8, 9).

Die Behandlung von Patienten mit *TP53*-Aberrationen mit Chemo- oder Chemoimmuntherapien zeigt schlechte Therapieergebnisse, nur wenige Patienten erreichen eine komplette Remission (complete remission, CR). Das geschätzte PFS ab dem Zeitpunkt der Erstlinientherapie liegt bei etwa einem Jahr, das Gesamtüberleben bei 2 – 3 Jahren (11, 13, 14, 18). Del(17p) und *TP53mut* gehören zu den genomischen Aberrationen bei CLL, die für Therapieentscheidungen relevant sind und somit Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden haben (4, 5, 7, 52).

Ein weiterer prognostischer Faktor, der zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist der *IGHV*-Mutationsstatus. Dieser wurde in aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen als ein zusätzlicher biologischer Prognosefaktor aufgenommen, der die Therapieentscheidung beeinflusst (5, 6, 50).

Jede B-Zelle besitzt einen spezifischen B-Zell-Rezeptor (BCR), der durch variierende Kombinationen aus V-, D- und J-Segmenten für die schwere Kette und aus V- und J-Segmenten für die leichte Kette entsteht. Zudem wird das BCR-Repertoire durch somatische Hypermutationen erhöht (18, 53, 54). CLL-Zellen mit Mutationen in den *IGHV*-Genen können von solchen mit unmutierten *IGHV*-Genen unterschieden werden, wobei ein mutiertes *IGHV*-Gen gewöhnlich definiert wird als < 98 %ige Sequenzhomologie zum Keimbahnen (6, 55). Dadurch kann die CLL in zwei verschiedene Unterformen mit verschiedenen biologischen und klinischen Eigenschaften unterteilt werden (11, 18).

Die Inzidenz eines unmutierten *IGHV*-Gens bei den nicht vorbehandelten, therapiebedürftigen CLL-Patienten liegt bei ca. 62% (Mittelwert der Angaben in den zitierten Publikationen; s. Abschnitt 3.2.4) (12, 18, 21, 56).

Ein unmutiertes *IGHV*-Gen ist mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert (16, 17). Unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie haben Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren PFS und einem kürzeren Gesamtüberleben als Patienten mit einem mutierten *IGHV*-Gen (siehe auch Tabelle 3-5 in Abschnitt 3.2.2) (12, 18-21, 56-61). Dagegen führt die Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) wie Ibrutinib sowohl bei Patienten mit mutiertem als auch mit unmutiertem *IGHV*-Gen zu ähnlich guten Therapieerfolgen und zeigt eine signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen im Vergleich zu Chemo- und Chemoimmuntherapien (siehe auch Tabelle 3-6 in Abschnitt 3.2.2) (57-64).

Diagnose

Für die Diagnose einer CLL müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein (5-7):

- Nachweis von mindestens 5.000 B-Lymphozyten pro μL im peripheren Blut über mindestens drei Monate,
- Monoklonalität (Leichtkettenrestriktion) der gefundenen B-Zellen, nachgewiesen mittels Durchflusszytometrie,
- charakteristische Zytologie im Blutaussstrich mit vorherrschend kleinen und morphologisch reif wirkenden Lymphozyten und
- charakteristischer Immunphänotyp der B-Zellen mit Coexpression von CD5, CD19, CD20 und CD23.

Vor Einleitung einer Therapie sollen im Rahmen einer genetischen Diagnostik weitere Parameter bestimmt werden. Neben der Untersuchung auf $\text{del}(17p)$ und *TP53*mut wird die

Bestimmung des *IGHV*-Mutationsstatus außerhalb von klinischen Studien ebenfalls empfohlen (4-7).

Differentialdiagnose

Um die CLL von der monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) und der B-Zell-Prolymphozytenleukämie (PLL) unterscheiden zu können, sollte auf Besonderheiten beim Blutbild bzw. Blutausstrich 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/ μ L. 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 (6).

In einem Blutausstrich eines typischen CLL-Patienten finden sich bis zu 55 % Prolymphozyten. Bei mehr als 55 % Prolymphozyten sollte eine PLL in Betracht gezogen werden, deren Diagnose aber rein auf morphologischen Kriterien beruht und sich daher schwierig gestaltet (6).

Therapie der Erkrankung

Die CLL ist nach derzeitigem Kenntnisstand durch Standard-Chemoimmuntherapien sowie durch antikörperbasierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren (z. B. gegen BTK, PI3K oder BCL-2) nicht heilbar. Die einzige potentiell kurative Option besteht in der allo-SZT. Allerdings hat sich ihre Bedeutung durch die neuen, hoch wirksamen Therapien relativiert, sodass sie nur noch in Situationen empfohlen wird, die trotz der heutigen Therapiemöglichkeiten eine schlechte Prognose aufweisen (4, 5, 65).

Die Therapie der CLL ist erst im späten Stadium (Binet C) indiziert (Abbildung 1). In den frühen Stadien (Binet A und B) wird die CLL nur therapiert, wenn eine aktive Erkrankung² vorliegt, die folgendermaßen definiert ist (4, 6, 7):

- Auftreten oder Verschlechterung einer Anämie oder Thrombozytopenie
- massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- massive (> 10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit < 6 Monate oder Verdopplung der Lymphozytenzahl, ausgehend von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, innerhalb von 2 Monaten
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie

² Definition gemäß iwCLL-Leitlinie (6)

- Auftreten eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - unbeabsichtigter Gewichtsverlust $> 10\%$ in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache über einen Zeitraum von ≥ 2 Wochen
 - Nachtschweiß über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat ohne nachweisbare Infektion
 - schwere Fatigue

Erstlinientherapie

Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich primär nach den Komorbiditäten bzw. der körperlichen Verfassung, der Nierenfunktion und dem genetischen Status (zytogenetische Aberrationen, *IGHV*-Mutationsstatus), nachrangig kann auch das Alter berücksichtigt werden (4, 5). Als Instrument zur Abbildung von Ausmaß und Schwere der Komorbiditäten, vor allem auch bei älteren Patienten, hat sich der CIRS bewährt (5, 47-50).

Die Patienten werden in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand in drei Gruppen eingeteilt (4, 5, 7):

- Guter Allgemeinzustand („go go“):
Körperlich fitte Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne klinisch relevante Komorbidität (niedriger CIRS-Score)
- Reduzierter Allgemeinzustand („slow go“):
Körperlich unfitte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität
- Schlechter Allgemeinzustand („no go“)
Gebrechliche Patienten

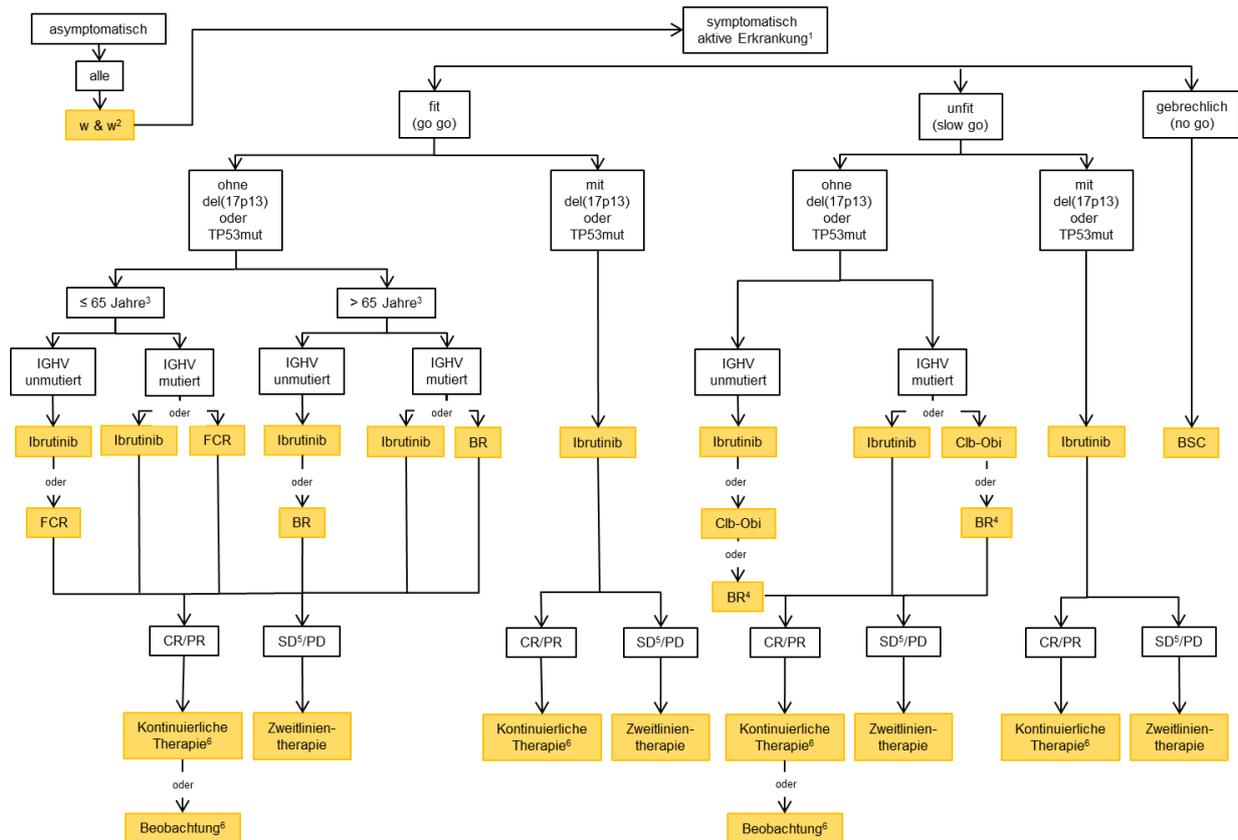


Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL

— palliativer Therapieansatz

1: aktive Erkrankung nach Kriterien des iwCLL 2018 (6)

2: w & w: abwartendes Verhalten (watch and wait)

3: Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren

4: Dosisreduktion von Bendamustin auf 70 mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand

5: Nach den Kriterien des iwCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen.

6: kontinuierliche Therapie bei Ibrutinib, Beobachtung nach Chemotherapie

BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; BSC: best supportive care; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; del(17p13): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; FCR: Fludarabin und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab; IGHV: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; PD: Progress; PR: partielle Remission; SD: stabiler Erkrankungszustand; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Quelle: nach DGHO 2019 (5)

Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut in gutem Allgemeinzustand („go go“)

Auf Basis von Daten aus den randomisierten Phase-III-Studien ECOG-E1912 und ALLIANCE A041202 wird für diese Patientengruppe primär eine Ibrutinib-Monotherapie als orale Dauertherapie empfohlen, insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen,

unmutierten *IGHV*-Gen (5). Beide Studien zeigen einen PFS-Vorteil von Ibrutinib-basierten Regimen gegenüber Chemoimmuntherapie (ECOG-E1912: FCR; ALLIANCE A041202: Bendamustin in Kombination mit Rituximab, BR). In der ECOG-E1912-Studie wurde zusätzlich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zugunsten der Ibrutinib-basierten Therapie beobachtet (5, 57, 59).

Wenn Kontraindikationen gegen Ibrutinib vorliegen (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, ggf. schwere Herzinsuffizienz) oder Patienten sich gegen eine Dauertherapie entscheiden, stehen für Patienten bis 65 Jahre FCR, für Patienten über 65 Jahre BR als effektive, alternative Therapieoptionen zur Verfügung, insbesondere bei Patienten mit mutiertem *IGHV*-Status (5).

Patienten ohne del(17p) und/oder TP53mut in reduziertem Allgemeinzustand („slow go“)

Auf Basis von Daten aus den randomisierten Phase-III-Studien iLLUMINATE und RESONATE-2 wird auch für diese Patientengruppe primär eine Ibrutinib-Monotherapie als orale Dauertherapie empfohlen. Beide Studien zeigen einen Vorteil von Ibrutinib-basierten Regimen gegenüber Chemoimmuntherapie (iLLUMINATE: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, Clb-Obi) bzw. Chemotherapie (RESONATE-2: Chlorambucil, Clb), insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen unmutierten *IGHV*-Status (5, 58, 60). Im Gegensatz zur Chemoimmuntherapie wurde die Wirksamkeit von Ibrutinib-basierten Therapien sowohl in der iLLUMINATE als auch in der RESONATE-2 Studie unabhängig vom *IGHV*-Mutationsstatus beobachtet (58).

Als alternative Therapieoptionen stehen, vor allem bei Patienten, die sich gegen eine Dauertherapie entscheiden oder Kontraindikationen gegen Ibrutinib aufweisen, Clb-Obi und BR zur Verfügung, insbesondere für Patienten mit mutiertem *IGHV*-Gen (5).

Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut (unabhängig vom Allgemeinzustand)

Bei Vorliegen von *TP53*-Aberrationen kommt eine Chemoimmuntherapie nicht infrage (4-7). Die Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten unabhängig vom Allgemeinzustand eine Erstlinientherapie mit Ibrutinib. Falls eine Kontraindikation gegen Ibrutinib besteht, bilden die Venetoclax-Monotherapie bzw. Idelalisib + Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils alternative Therapieoptionen. Bei einer Therapie mit Idelalisib müssen die Patienten prophylaktisch gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie behandelt sowie auf eine Zytomegalievirus-Virämie untersucht werden (5).

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand („no go“)

Für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand kann eine supportive Therapie (best supportive care, BSC) angezeigt sein (Abbildung 1). Diese kann auch den Einsatz antineoplastischer Medikamente wie z. B. Steroide, Chlorambucil, Bendamustin, Ibrutinib oder Anti-CD20-Antikörper beinhalten, sofern die schlechte Verfassung der Patienten maßgeblich eine Folge der CLL ist (5).

Zusammenfassend betrachtet stellt die Dauerbehandlung mit Ibrutinib als Monotherapie bei allen Patienten eine Therapieoption in der Erstlinienbehandlung dar. Insbesondere bei

Hochrisikopatienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut oder bei Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen handelt es sich dabei um die primär empfohlene Therapie.

Mit Zulassung der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL steht nunmehr eine weitere Therapieoption in der Erstlinie mit einer begrenzten Therapiedauer zur Verfügung (66).

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 auch auf Autoimmunzytopenien und Infektionen geachtet werden. Schnelle Lymphknotenvergrößerungen, das Vorhandensein von B-Symptomen oder eine Erhöhung der Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Werte können neben einem Rezidiv der CLL auch auf eine Transformation zum hochmalignen Lymphom (Richter-Transformation) hinweisen (4, 5).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zulassungserweiterung von Venetoclax definiert die Zielpopulation, basierend auf der zulassungsrelevanten Studie CLL14 mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab (Ven-Obi), als erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Die Zielpopulation umfasst die folgenden Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich des Vorliegens von *TP53*-Aberrationen, des reduzierten Allgemeinzustands¹ sowie des *IGHV*-Mutationsstatus unterscheiden:

- Teilpopulation I – FCR-geeignet:
Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:
 - kein del(17p)
 - kein *TP53*mut
 - mutiertes *IGHV*-Gen
 - Alter ≤ 65 Jahre
 - kein reduzierter Allgemeinzustand³

³ Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRS > 6 oder CrCl < 70 mL/min

- Teilpopulation II – FCR-ungeeignet:
Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:
 - kein del(17p)
 - kein *TP53*mut
 - mutiertes *IGHV*-Gen
 - Alter > 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand³

- Teilpopulation III – Chemoimmuntherapie (CIT)-ungeeignet:
Die Patienten müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - del(17p)
 - *TP53*mut
 - unmutiertes *IGHV*-Gen

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Trotz der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemoimmuntherapien sind die Möglichkeiten in der Erstlinienbehandlung der CLL begrenzt und mit unterschiedlichen Herausforderungen und Risiken verbunden.

Die Chemoimmuntherapien können zwar bei bestimmten Patientenpopulationen mit einer begrenzten Therapiedauer eine gute Erkrankungskontrolle mit therapiefreier Zeit erzielen, zeigen jedoch nur begrenzte Effektivität bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Eigenschaften wie *TP53*-Aberrationen oder unmutiertem *IGHV*-Gen. Außerdem gehen sie mit gravierenden Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten, z. B. schweren Infektionen, einher (12, 67).

Die Behandlung mit den zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib bewirkt eine effektive Erkrankungskontrolle, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut oder bei Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen. Allerdings stellen die dauerhafte Gabe von Ibrutinib, Kontraindikationen bei Patienten mit bestimmten Koerkrankungen bzw.

Komedikationen sowie die Entwicklung einer Therapieresistenz eine Herausforderung bei der Behandlung dar (68-70).

Allo-SZT ist zwar die einzige potentiell kurative Therapieoption in der CLL, allerdings wird sie aufgrund einer hohen behandlungsbedingten Mortalität und Komplikationen für die Erstlinienbehandlung nicht mehr empfohlen (4, 5, 65).

Die Entwicklung alternativer Therapieoptionen in der Erstlinienbehandlung der CLL, die den bestehenden Bedarf an hochwirksamen, gut verträglichen und zeitlich begrenzten Therapieansätzen decken, ist deshalb von großer Bedeutung.

Bedarf an Therapien mit starker Wirksamkeit und langanhaltendem Therapieerfolg durch tiefe klinische und molekulare Remissionen

Der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL hängt in hohem Maße von der Tiefe der klinischen und molekularen Remission ab. Als Maß für die Tiefe der klinischen und molekularen Remission dienen die CR sowie die minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) (MRD-Negativität ≤ 1 CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten), die bisher vor allem in klinischen Studien als Endpunkte verwendet werden.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die MRD ein Indikator für die Langzeitprognose ist, wobei das Erreichen einer MRD-Negativität mit einem längeren PFS sowie Gesamtüberleben korreliert. In den randomisierten Phase-III-Studien in der Erstlinie, CLL8 und CLL11, hatten MRD-negative Patienten unabhängig von der Art der Therapie (verschiedene Chemotherapie- und Chemoimmuntherapie-Regime) ein längeres PFS und Gesamtüberleben (71-73). In der Studie CLL10 (Chemoimmuntherapie) konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation der MRD-Negativität mit einem längeren PFS festgestellt werden (74, 75). Eine Metaanalyse zur Korrelation von PFS/Gesamtüberleben und MRD-Negativität nach Erstlinienbehandlung mit Chemo-/ Chemoimmuntherapie bestätigte die Ergebnisse (76). Die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS konnte in der CLL14-Studie auch für chemotherapiefreie Therapieregime bestätigt werden (77). In einer retrospektiven Analyse wurde gezeigt, dass die Korrelation zwischen MRD-Negativität und PFS/Gesamtüberleben nicht nur unabhängig von der Art der Behandlung, sondern darüber hinaus auch unabhängig von der Behandlungslinie ist. Den größten Einfluss hatte das Erreichen von MRD-Negativität bei der Erstlinienbehandlung: Hier lag das 10-Jahres-PFS von MRD-negativen Patienten bei 65 % gegenüber 10 % bei den MRD-positiven Patienten, das 10-Jahres-Gesamtüberleben bei 70 % gegenüber 30 % (78).

Während die MRD ursprünglich als sensitivere Ergänzung zum klinischen Ansprechen betrachtet wurde, konnte eine Analyse der Studien CLL8 und CLL10 zeigen, dass der MRD-Status eine höhere prognostische Aussagekraft besitzt als das klinische Ansprechen (CR/partielle Remission (PR)). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen MRD-negativen Patienten mit CR und MRD-negativen Patienten mit PR, wohingegen MRD-negative Patienten mit PR sogar ein längeres PFS hatten als MRD-positive Patienten mit CR (74).

Von den derzeit verfügbaren Therapien in der Erstlinienbehandlung der CLL wurden tiefe Remissionen mit relativ hohen MRD-Negativitäts- bzw. CR-Raten primär bei jüngeren, fitteren Patienten mit intensiveren Chemoimmuntherapie-Regimen beobachtet (siehe Tabelle 3-3: CLL8, CLL10 und ECOG-E1912). Bei älteren und komorbideren Patienten weisen die aktuellen Therapieoptionen keine zufriedenstellenden MRD-Negativitäts- bzw. CR-Raten auf (siehe Tabelle 3-3: CLL11, RESONATE-2, iLLUMINATE und ALLIANCE A041202). Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die eine tiefe klinische und molekulare Remission insbesondere bei diesen Patienten erzielen können.

Tabelle 3-3: MRD-Negativität und CR-Raten derzeit verfügbarer CLL-Erstlinienbehandlungen

Studie	Behandlungsarm	Anteil an MRD-negativen Patienten in % (Blut/Knochenmark)	Anteil an Patienten mit CR in %
CLL8 (67, 73)	FCR	63/44	44
	FC	35/28	22
CLL10 (12)	FCR	49/27	40
	BR	38/11	31
CLL11 (71)	Clb-Obi	37,7/19,5	21
	Clb-R	3,3/2,6	7
RESONATE-2 (60)	Ibr	k. A.	4 ^a
	Clb	k. A.	2 ^a
iLLUMINATE (58)	Ibr-Obi	30/20	19 ^a
	Clb-Obi	20/17	8 ^a
ALLIANCE A041202 (57)	Ibr	k. A./1	7
	Ibr-R	k. A./4	12
	BR	k. A./8	26
ECOG-E1912 (59)	Ibr-R	8,3/k. A.	17,2
	FCR	59,2/k. A.	30,3

CLL8: Der Anteil der MRD-negativen Patienten bezieht sich auf die Patienten, von denen ein MRD-Ergebnis vorliegt (keine Intention-to-Treat-Analyse). Das Ansprechen und die MRD im Blut wurden nach 3 Behandlungszyklen, 1 Monat nach Ende der Behandlung, bei der finalen Beurteilung (mind. 2 Monate später) und bei mehreren Follow-up-Besuchen erhoben. Gemäß Protokoll war die Feststellung der MRD (bei der finalen Beurteilung) nur nötig, um eine CR bei der Untersuchung 1 Monat nach Ende der Behandlung zu bestätigen. Daher waren in der Kohorte der Patienten, bei denen die MRD im Knochenmark untersucht wurde, Patienten mit einer CR überrepräsentiert.

CLL10: Patienten, die nach 3 Behandlungszyklen CR, PR oder SD erreichten (Interim-Beurteilung), wurden für weitere 3 Zyklen behandelt. Die initiale Beurteilung erfolgte 1 Monat nach Beginn des letzten Zyklus, die finale Beurteilung 2 Monate später. Die MRD im Blut wurde bei der finalen Beurteilung für alle Patienten erhoben, die MRD in Knochenmark nur bei den Patienten, die bei der initialen Beurteilung CR erreicht hatten.

CLL11: Das Ansprechen und die MRD wurden 3 Monate nach Abschluss der Therapie erhoben. Die Angaben

Studie	Behandlungsarm	Anteil an MRD-negativen Patienten in % (Blut/Knochenmark)	Anteil an Patienten mit CR in %
<p>zum Anteil der MRD-negativen Patienten beziehen sich auf die Patienten, von denen ein MRD-Ergebnis vorliegt, zuzüglich der Patienten, die einen Progress hatten oder verstorben sind.</p> <p>RESONATE-2: Das Ansprechen (Best Response) wurde alle 4 Zyklen erhoben (bis zum Progress oder bis zur Beendigung der Studie).</p> <p>iLLUMINATE: Das Ansprechen (Best Response) wurde bis zum Progress alle 4 Zyklen (Zyklus 5 – 33) bzw. alle 6 Zyklen (nach Zyklus 33) erhoben. Der Anteil der MRD-negativen Patienten bezieht sich auf alle Patienten im jeweiligen Studienarm. Von 72% der Patienten im Ibr-Obi-Arm und von 44% der Patienten im Clb-Obi-Arm lagen Blut- und Knochenmarksproben vor.</p> <p>ALLIANCE A041202: Die MRD wurde zu Zyklus 9 zentral erhoben. Das Ansprechen wurde als Best Response ausgewertet.</p> <p>a: inkl. CRi</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; Clb: Chlorambucil; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; FC: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; Ibr: Ibrutinib; Ibr-Obi: Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab; Ibr-R: Ibrutinib in Kombination mit Rituximab; k. A.: keine Angabe; MRD: minimale Resterkrankung; PR: partielle Remission; SD: stabiler Erkrankungszustand</p>			

Ein weiterer Aspekt, der den Bedarf an wirksamen Therapien mit tiefer Remission unterstreicht, ist die Ermöglichung einer zeitlichen Begrenzung der zielgerichteten Therapien. Die behandlungsfreie Zeit trägt zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten und zur Vermeidung von (Langzeit-)Toxizitäten, die häufig mit einer Dauertherapie einhergehen, bei. Außerdem kann durch eine begrenzte Therapiedauer das Risiko von Resistenzbildungen gegen den Wirkstoff aufgrund des dauerhaften Selektionsdrucks bei einer Langzeitbehandlung minimiert werden. Die Resistenzen gegen Ibrutinib, einer Dauertherapie, durch Mutationen in den Genen *BTK* und *PLCG2* entstehen z. B. häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt (>15 Monate) der Therapie und sind mit einem aggressiven Verlauf der Erkrankung verbunden (79).

Darüber hinaus wirkt sich eine zeitliche Begrenzung der Therapie mit anschließender therapiefreier Zeit auch positiv auf den Verlauf und die Höhe anfallender Therapiekosten, insbesondere auch im Vergleich zu einer Dauertherapie, aus.

Bedarf an Therapien mit konsistentem Therapieerfolg über alle Risikogruppen

Hochrisikopatienten mit TP53-Aberrationen (del(17p) und/oder TP53mut)

Da Patienten mit *TP53*-Aberrationen eine schlechte Prognose haben, werden sie als Hochrisikopatienten bezeichnet (4). Insbesondere die Behandlung mit Chemo-/Chemoimmuntherapien erzielt bei dieser Patientengruppe schlechte Therapieergebnisse und ist mit Therapieresistenz und einem kürzeren Überleben assoziiert (13-15, 18, 19). Das geschätzte PFS ab dem Zeitpunkt der Erstlinientherapie liegt bei etwa einem Jahr, das Gesamtüberleben bei 2 – 3 Jahren (8). Diese starke prognostische Bedeutung der *TP53*-Aberrationen wurde in weiteren Studien zur Erstlinientherapie mit Chemo-/Chemoimmuntherapien bestätigt. In diesen Studien war ein generell reduziertes Ansprechen

auf verschiedene Chemo-/Chemoimmuntherapieregime mit einem kürzeren Überleben bei unbehandelten Patienten mit einer del(17p) zu beobachten (siehe Tabelle 3-4) (56, 67, 80-82)

Tabelle 3-4: Ansprechen und Überleben der Hochrisikopopulation mit *TP53*-Aberrationen bei Chemotherapie/Chemoimmuntherapie in Studien zur Erstlinientherapie

Studie Therapie	ORR/CR (%)		Medianes PFS (Monate)	
	Gesamt	del(17p)	Gesamt	del(17p)
CLL8 (56, 67)				
FC	80/22	34/-- ^a	32,9	9,1
FCR	90/44	68/5	56,8	11,2
Phase-II-Studie mit BR als Erstlinienbehandlung bei CLL (80)				
BR	88/23,1	37,5/-- ^b	33,8	7,9
CAM307 (82)				
Clb	55,4/2,0	20/k. A.	11,7	2,2
COMPLEMENT 1 (81)				
Clb	69/1	6/0	13,1	3,7
Clb-Ofa	82/14	60/10	22,4	9,3
a: 0 von 29 Patienten b: 0 von 27 Patienten BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; Clb: Chlorambucil; Clb-Ofa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FC: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; k. A.: keine Angabe; ORR: Gesamtansprechrte; PFS: progressionsfreies Überleben; <i>TP53</i> : Gen des Tumorsuppressorproteins 53				

Auch in der Studie CLL11 wurde gezeigt, dass, obwohl das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod in der Gesamtpopulation durch die Therapie mit Clb-Obi im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (Clb-R) und Clb-Monotherapie verringert wurde, dies nicht auf die del(17p)-Subgruppe zutrifft (83).

Zwar zeigen die neuen zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab in der Population der Patienten mit *TP53*-Aberrationen eine erhöhte Wirksamkeit, trotzdem bleibt die Langzeiterkrankungskontrolle bei diesen Hochrisikopatienten weiterhin eine große Herausforderung (57, 58, 70, 84-86).

Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor – neben del(17p) und *TP53*mut – ist der *IGHV*-Mutationsstatus. Die Inzidenz eines unmutierten *IGHV*-Gens bei den nicht vorbehandelten, therapiebedürftigen CLL-Patienten liegt bei ca. 62% (Mittelwert der Angaben in den zitierten Publikationen; s. Abschnitt 3.2.4) (12, 18, 21, 56). Ein unmutiertes *IGHV*-Gen ist mit einer aggressiveren Form der CLL assoziiert und ist unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie mit einem kürzeren PFS und Gesamtüberleben assoziiert als bei

Patienten mit mutiertem *IGHV*-Gen (16-21). Für die Erstlinienbehandlung können die aktuelleren Studien diese Korrelation weiter bestätigen. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien konnten auch bei den nicht vorbehandelten Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen das PFS nicht weiter verlängern (siehe Tabelle 3-5). Nach einer langen Nachbeobachtungszeit lässt sich die prognostische Bedeutung des *IGHV*-Mutationsstatus für das Gesamtüberleben ebenfalls bestätigen (21, 56).

Tabelle 3-5: PFS bei Chemotherapie/Chemoimmuntherapie nach dem *IGHV*-Mutationsstatus

Studie Therapie	<i>IGHV</i> mut	<i>IGHV</i> unmut
PFS (Median)		
CLL10 (12)^a		
FCR	n. e.	42,7 Monate
BR	55,4 Monate	33,6 Monate
FCR300 (21)^b		
FCR	n. e.	50,4 Monate
ALLIANCE A041202 (57)^c		
BR	51 Monate	39 Monate
iLLUMINATE (58)^d		
Clb-Obi	n. e.	14,6 Monate
5-Jahres-PFS		
CLL8 (56)		
FCR	66,6 %	33,1 %
FC	36,2 %	19,4 %
RESONATE-2 (87)		
Clb	24 %	6 %
3-Jahres-PFS		
ECOG-E1912 (59)		
FCR	88 %	62,5 %
a: medianes Follow-up 37,1 Monate b: medianes Follow-up (der überlebenden Patienten) 12,8 Jahre c: medianes Follow-up 38 Monate d: medianes Follow-up 31,3 Monate BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; Clb: Chlorambucil; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; FC: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>IGHV</i> mut: mutiertes <i>IGHV</i> -Gen; <i>IGHV</i> unmut: unmutiertes <i>IGHV</i> -Gen; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben		

Im Gegensatz zu den Chemo- und Chemoimmuntherapien zeigen die neuen zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib eine gute Wirksamkeit in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben, unabhängig vom *IGHV*-Mutationsstatus. Dieser Therapieerfolg von Ibrutinib in der Population mit einem unmutierten *IGHV*-Gen, die bisher unter Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien eine ungünstige Prognose hat, wird in den aktuelleren randomisierten Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie bestätigt (siehe Tabelle 3-6). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Ibrutinib-Monotherapie in der aktualisierten DGHO-Leitlinie als bevorzugte Therapieoption für Patienten mit unmutiertem *IGHV*-Gen empfohlen. Allerdings sind die Einschränkungen wie Dauertherapie und Nichteignung wegen dualer Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen und evtl. schwerer Herzinsuffizienz weiterhin Hindernisse für die breite Anwendbarkeit der Ibrutinib-Therapie. Umso wichtiger ist die Entwicklung weiterer alternativer Therapieoptionen, die über alle Risiko-Gruppen hinweg gut und langhaltend wirksam sind und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit aufweisen.

Tabelle 3-6: PFS bei Behandlung mit Ibrutinib-basierten Therapien nach *IGHV*-Mutationsstatus

Studie	Therapie	<i>IGHV</i> mut	<i>IGHV</i> unmut
PFS (Median; in Monaten)			
ALLIANCE A041202 (57)^a			
	Ibr	n. e.	n. e.
	Ibr-R	n. e.	n. e.
iLLUMINATE (58)^b			
	Ibr-Obi	n. e.	n. e.
5-Jahres-PFS			
RESONATE-2 (87)			
	Ibr	81 %	67 %
3-Jahres-PFS			
ECOG-E1912 (59)			
	Ibr-R	87,7 %	90,7 %
a: medianes Follow-up 38 Monate			
b: medianes Follow-up 31,3 Monate			
Ibr: Ibrutinib; Ibr-Obi: Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab; Ibr-R: Ibrutinib in Kombination mit Rituximab; <i>IGHV</i> : variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; <i>IGHV</i> mut: mutiertes <i>IGHV</i> -Gen; <i>IGHV</i> unmut: unmutiertes <i>IGHV</i> -Gen; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben			

Bedarf an sicheren und verträglichen Therapien

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

Die Behandlung mit Chemoimmuntherapien ist oftmals nur für Patienten geeignet, die über eine gute physische Fitness verfügen und wenig Komorbiditäten haben. In den Primärtherapiestudien CLL8 und CLL10 der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) wurden nur physisch fitte Patienten mit wenigen Komorbiditäten eingeschlossen, definiert durch eine CIRS ≤ 6 (12, 67). Trotzdem wurde in der CLL10-Studie unter FCR bei physisch fitten Patienten über 65 Jahren eine erhöhte Rate an infektbedingten Komplikationen festgestellt, aber selbst unter BR wurden infektbedingte Komplikationen inklusive tödlicher Verläufe beobachtet (12). FCR wird daher in der Primärtherapie nicht mehr für Patienten über 65 Jahre empfohlen, selbst wenn sie noch physisch fit sind (4, 5).

Bei physisch weniger fitten Patienten stellen die weniger intensiven Chemoimmuntherapien Chlorambucil plus Anti-CD20-Antikörper (insbesondere Clb-Obi) bzw. Bendamustin plus Anti-CD20-Antikörper (insbesondere BR) mögliche Therapieoptionen dar (4, 5, 7). Dennoch sind auch diese mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Bei Chlorambucil-basierten Therapieregimen kommt es zu erhöhten Infektionsraten, bei Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern zudem zu teils schweren infusionsbedingten Reaktionen (71).

Die Verträglichkeit der CLL-Behandlung ließ sich durch die Einführung der zielgerichteten Therapien wie BCRi verbessern. Jedoch sind die neuen Substanzen wegen ihrer Nebenwirkungsprofile nicht für alle Patienten geeignet. Idelalisib wurde u. a. mit schwerwiegenden bzw. sogar tödlichen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, schwerer Diarrhö, Kolitis und Pneumonitis in Verbindung gebracht (86, 88, 89). Bei Patienten mit Blutungsneigung oder vorbestehendem Vorhofflimmern bzw. bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Antithrombozyten- oder Antikoagulationstherapien ist die Anwendung von Ibrutinib nur bedingt möglich (70, 90, 91).

Dadurch, dass es sich bei den bisher zugelassenen BCRi um Dauertherapien handelt, die bis zur Progression bzw. zum Auftreten intolerabler Toxizitäten fortgeführt werden müssen (70, 86), bleibt die Gewährleistung einer Langzeitsicherheit und -verträglichkeit der BCRi-Therapien weiterhin eine Herausforderung für die Alltagspraxis. Gerade bei älteren Patienten wurden höhere Raten an nicht hämatologischen unerwünschten Ereignissen unter Ibrutinib-basierten Therapien beobachtet (57, 58). Unter Alltagspraxisbedingungen sind die Toxizitäten der häufigste Grund, der sowohl im Primärtherapie- als auch Rezidiv-Setting zum Therapieabbruch von Ibrutinib geführt hat. Ein Therapieabbruch ist meistens mit einer schlechteren Prognose assoziiert (92-94).

Selbst eine nebenwirkungsbedingte Unterbrechung der Behandlung mit Ibrutinib kann mit einem erhöhtem Risiko einer raschen Progression der CLL einhergehen. So wiesen Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL nach einer Ibrutinib-Behandlungspause von ≥ 8 Tagen ein kürzeres medianes Überleben auf als Patienten ohne Pause bzw. mit einer Pause von < 8 Tagen (95). Eine retrospektive Datenerhebung von in England bzw. Irland behandelten Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL ergab eine niedrigere 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate für Patienten mit einer Behandlungspause > 14 Tage im ersten Jahr der Ibrutinib-Therapie als für Patienten ohne Behandlungspause > 14 Tage (68,5 % vs. 89,7 %) (96).

Die Dauergabe von Idelalisib ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zur Toxizitätsentwicklung assoziiert. Die schwere Diarrhöe oder Kolitis tritt z. B. erst später, nach einer medianen Zeit von ca. 7 Monaten nach dem Therapiebeginn, auf (89). Ähnlich wie bei Ibrutinib sind die Toxizitäten bei Idelalisib-Behandlung ebenfalls der häufigste Grund des Therapieabbruchs in der Alltagspraxis (94, 97, 98).

Insgesamt betrachtet bleibt der Bedarf an sicheren und verträglichen Therapien für die Erstlinienbehandlung der CLL trotz der vorhandenen Therapiemöglichkeiten weiterhin hoch. Eine zeitliche Begrenzung der Therapiedauer mit zielgerichteten Substanzen könnte eine Möglichkeit darstellen, um die dauertherapiebedingten (Langzeit-)Toxizitäten zu verhindern und somit die Langzeitsicherheit einer Therapie zu gewährleisten.

Therapeutischer Ansatz von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die momentan verfügbaren Therapieansätze sind bisher noch nicht in der Lage, den medizinischen Bedarf inklusive der im vorigen Abschnitt beschriebenen Herausforderungen bei der Erstlinienbehandlung der CLL bei allen behandlungsbedürftigen Erstlinienpatienten zu decken. Chemoimmuntherapien bieten zwar eine zeitlich begrenzte Therapiedauer, können jedoch aufgrund der schweren Toxizitäten sowie des fehlenden langanhaltenden Ansprechens, insbesondere bei älteren und unfitteren Patienten bzw. bei Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen, nicht flächendeckend zum Einsatz kommen. Die zielgerichtete Therapie mit Ibrutinib gewinnt wegen ihrer Effektivität zunehmend an Bedeutung in der Erstlinien-Therapielandschaft. Allerdings ist eine tiefe klinische und molekulare Remission dabei nicht häufig zu beobachten, wodurch möglicherweise eine dauerhafte Gabe der Substanzen für die Erkrankungskontrolle wichtig ist, die allerdings eine Herausforderung für die Gewährleistung der Langzeitverträglichkeit und -sicherheit der Therapie darstellt. Zusätzlich zählen die Kontraindikationen bei Patienten mit bestimmten Koerkrankungen bzw. Komedikationen zu weiteren Hindernissen für die breite Anwendbarkeit der Ibrutinib-Therapie. Die Kombination von Venetoclax mit Obinutuzumab ist ein zielgerichteter, nicht zytotoxischer Therapieansatz und bietet eine effektive und verträgliche Therapie, die aufgrund der tiefen und anhaltenden Remission eine begrenzte Therapiedauer ermöglicht. Dieses Regime kann somit den beschriebenen therapeutischen Bedarf bei der Erstlinienbehandlung decken.

Die synergistischen Wirkmechanismen von Venetoclax und Obinutuzumab resultieren, wie in Modul 2 beschrieben, in einer sehr effektiven Wirksamkeit: Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen des Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab und des BCL2-Inhibitors Venetoclax wird der Zelltod von verschiedenen Angriffspunkten aus ausgelöst. Die beiden Wirkstoffe ergänzen sich über unterschiedliche Mechanismen in ihrer Wirkung (99). Da Venetoclax die Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen wiederherstellt, kommt es zu einer raschen Abnahme dieser Zellen. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphozytose wurde bereits innerhalb von etwas mehr als einer Woche eine Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl um mindestens 50 % festgestellt (100). Obinutuzumab ist der erste monoklonale Anti-CD20-Antikörper der 2. Generation, der zu einer effektiven Vernichtung der B-Zellen durch gesteigerte Aktivierung der Immuneffektorzellen führt und einen direkten, nicht apoptotischen

Zelltod verstärkt induziert (83, 101-103). In klinischen Studien erwies es sich gegenüber Rituximab als überlegen (103). Damit stellt es den idealen Kombinationspartner für Venetoclax in der Erstlinientherapie dar.

Deckung des Bedarfs an Therapien mit starker Wirksamkeit und langanhaltendem Therapieerfolg durch tiefe klinische und molekulare Remissionen

Unter Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab werden tiefe und anhaltende Remissionen mit einem langanhaltenden PFS erreicht. In der CLL14-Studie an nicht vorbehandelten CLL-Patienten mit Komorbiditäten war die Behandlung mit Ven-Obi in wichtigen Wirksamkeitsendpunkten der Vergleichstherapie Clb-Obi signifikant überlegen, und zwar unabhängig von *TP53*-Aberrationen oder vom *IGHV*-Mutationsstatus (104, 105). Genau wie beim Vergleichsarm Clb-Obi wurde die Behandlung mit Ven-Obi in der CLL14-Studie auf 12 Zyklen begrenzt und stellt somit die einzige der zielgerichteten Therapieoptionen mit einer begrenzten Therapiedauer in der Erstlinienbehandlung dar, die eine anschließende Therapiepause ermöglicht.

Trotz der höheren Komorbiditäten im Ven-Obi-Arm (medianer CIRS-Score von 9 vs. 8; Gesamt-CIRS-Score > 6 bei 86 % vs. 82 % der Patienten) und trotz eines höheren Anteils an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (creatinine-clearance, CrCl) < 70mL/min bei 60 % vs. 55 % der Patienten) bei Studieneinschluss erreichten die meisten Patienten unter Ven-Obi tiefe klinische und molekulare Remissionen (104, 105): Drei Monate nach Ende der Behandlung zeigten in der Intention-to-Treat-Population 75,5 % der Patienten unter Ven-Obi MRD-Negativität im peripheren Blut und 56,9 % im Knochenmark, unter Clb-Obi 35,2 % bzw. 17,1 %. Die Unterschiede waren statistisch signifikant zugunsten von Ven-Obi (Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall]: peripheres Blut: 5,67 [3,73; 8,60]; Knochenmark: 6,40 [4,10; 9,98]). Die CR-Rate war unter Ven-Obi ebenfalls signifikant höher (46,3 % vs. 21,8 %). Diese Tiefe der klinischen und molekularen Remissionen wurde bisher in keiner der prospektiven, kontrollierten Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie der CLL erreicht.

Diese tiefe und anhaltende Remission mit Ven-Obi führt zu einem statistisch signifikant längeren PFS (Hazard-Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]; p-Wert: 0,31 [0,22; 0,44]; < 0,001) und einer längeren Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,34; 0,78]; 0,001)⁴ (104, 105). Dies ermöglicht einen guten und nachhaltigen Therapieerfolg sowohl während einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen als auch in der anschließenden Therapiepause (bei einer derzeitigen medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 40 Monaten). Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht; es liegt zum jetzigen Zeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

⁴ Ven-Obi: 35 Folgetherapien, 16,2 %; Clb-Obi 66 Folgetherapien, 30,6 %

Diese Ergebnisse bestätigen die bisherigen Beobachtungen in den klinischen Studien mit Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei rezidivierender/refraktärer CLL (106, 107).

Deckung des Bedarfs an Therapien mit konsistentem Therapieerfolg über alle Risikogruppen

Als zielgerichtete Therapie ist die Wirkung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab unabhängig von *TP53*-Aberrationen und vom *IGHV*-Mutationsstatus. Das bedeutet, dass Hochrisikopatienten (*del(17p)* und/oder *TP53mut*) sowie Patienten mit prognostisch ungünstigem unmutiertem *IGHV*-Gen mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab den gleichen Therapieerfolg aufweisen wie Patienten ohne diese Risikokonstellationen. Entsprechend zeigen die im Modul 4 A dargestellten Studienergebnisse der CLL14-Studie den PFS-Vorteil von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL konsistent über alle Patientengruppen – auch für Patienten mit *del(17p)* und/oder *TP53mut* oder mit unmutiertem *IGHV*-Gen. Diese Ergebnisse bestätigen die bisherigen Beobachtungen in den klinischen Studien mit Venetoclax sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Rituximab bei rezidivierender/refraktärer CLL (100, 106, 108-113).

Deckung des Bedarfs an sicheren und verträglichen Therapien

Gerade bei älteren Patienten oder bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand verringern sich die therapeutischen Optionen aufgrund der Nebenwirkungsprofile. Für diese Patienten stellt Venetoclax eine dringend benötigte weitere Therapieoption dar.

Wie oben im Abschnitt „Bedarf an sicheren und verträglichen Therapien“ bereits ausführlich beschrieben, können die bisher verfügbaren Therapieoptionen den bestehenden Bedarf nicht komplett decken. In der CLL14 Studie demonstrierte die Kombination Venetoclax mit Obinutuzumab ein gutes Sicherheitsprofil (104, 105). Trotz der relevanten Komorbiditäten und des eingeschränkten Allgemeinzustands der betrachteten Patienten wurde eine relativ niedrige Inzidenz der hochgradigen Toxizitäten unter Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab beobachtet, sodass nahezu 80 % der Patienten die gesamte Therapiedauer von 12 Zyklen abschließen konnten. Das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten, die bei einer Dauertherapie zu Therapieabbrüchen führen können, wird durch die zeitlich begrenzte Gabe von Venetoclax und Obinutuzumab mit der Möglichkeit einer sich anschließenden therapiefreien Zeit stark reduziert.

Ferner stellt die potentielle Resistenzbildung auf Dauer ein Risiko für die Therapiesicherheit dar. Die bisherigen limitierten Erkenntnisse zur Resistenzbildung unter Venetoclax-Monotherapie weisen darauf hin, dass die Venetoclax-resistenten CLL-Klone möglicherweise erst später auftreten könnten (114). Deshalb sind eine rechtzeitige Beendigung nach Erreichen einer tiefen Remission sowie ein gleichzeitiger Einsatz von zwei verschiedenen zielgerichteten Wirkstoffen wie Venetoclax und Obinutuzumab von großer Bedeutung, um eine mögliche Resistenzentwicklung zu verhindern.

Zusammenfassung

Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab kann den bestehenden medizinischen Bedarf für die Erstlinienbehandlung der CLL decken.

Es handelt sich um eine nicht zytotoxische, zielgerichtete Therapie mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer. Die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wird durch tiefe und langanhaltende klinische und molekulare Remissionen mit CR und MRD-Negativität ermöglicht. Eine sich anschließende therapiefreie Periode reduziert das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizitäten sowie einer Resistenzbildung durch die Dauertherapie, was in erster Linie zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten beiträgt. Zusätzlich zählt eine mögliche Wiederholung der Therapie nach einer therapiefreien Langzeitremission zu den Vorteilen einer zeitlich begrenzten Therapie im Vergleich zu einer Dauertherapie. Nicht zuletzt ist das planbare und zeitlich begrenzte Kostenprofil im Zusammenhang mit einer zeitlichen Therapiebegrenzung ein zunehmend wichtiger Aspekt bei der ökonomischen Betrachtung verfügbarer Therapieoptionen.

Die Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zeigt ihre gute Wirksamkeit in allen Risikogruppen, unabhängig vom Vorliegen einer *TP53*-Aberration oder vom *IGHV*-Mutationsstatus. Diese Eigenschaft ermöglicht einen breiten Einsatz der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab. Somit können nicht nur behandlungsnaive Patienten ohne Risikofaktoren von der Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab profitieren, sondern insbesondere auch die Patienten mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren.

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab stellt eine sichere und verträgliche Therapieoption für die Erstlinienbehandlung in der CLL dar. Insbesondere für die bisher schwer behandelbare Gruppe der älteren und komorbiden Patienten, der zurzeit nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung stehen, bietet Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab als nicht zytotoxische, zielgerichtete Therapie mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer die bisher alleinige Therapieoption.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz der CLL-Erkrankung in Deutschland

Die CLL ist die häufigste Form der Leukämien in der westlichen Welt (115). 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 2020 8.600 Neuerkrankungen bei Männern und 6.400 Neuerkrankungen bei Frauen in Deutschland (25). Aufgrund einer unscharfen Abgrenzung zur übergeordneten Kategorie der NHL (C82-C85) sind veröffentlichte Zahlen zur CLL (C91.1) jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Das RKI schätzt den Anteil von CLL-Erkrankungen aller Leukämieerkrankungen bei Männern auf 39 % und bei Frauen auf 36 %, daraus resultieren 3.354 bzw. 2.304 Neuerkrankungen mit einer Gesamtinzidenz der CLL von 5.658 Fällen im Jahr 2020 (25). Bei einer Gesamtbevölkerung⁵ von 83.356.000 ergibt sich für Deutschland im Jahr 2020 eine rohe Inzidenzrate von 6,8 pro 100.000 Einwohner (116).

Das mediane Alter bei der Erstdiagnose liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (5, 24, 25). Gemäß DGHO erhöht sich die Inzidenzrate der CLL mit steigendem Alter (5).

Prävalenz der CLL-Erkrankung in Deutschland

Auf deutschen Krankenkassendaten basierende Berechnungen für die Zeiträume 2000 bzw. 2007/2008 geben Prävalenzen von 4,53 bzw. 4,95 pro 10.000 Personen an (117, 118). Aus diesen Prävalenzraten und einer Gesamtbevölkerungszahl⁶ von 83.356.000 ergibt sich für das Jahr 2020 eine CLL-Patientenpopulation von 37.760 bzw. 41.261 (116).

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 2020 eine Gesamtzahl von 41.733 CLL-Patienten (Berechnung siehe Tabelle 3-7) bzw. bezogen auf die Gesamtbevölkerung⁷ eine Prävalenzrate von 5,01 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 (119, 120). Weiter werden laut DGHO-Leitlinie Gesamtüberlebenszeiten von zehn Jahren (Binet A), fünf Jahren (Binet B) und drei Jahren (Binet C) angenommen (vgl. Tabelle 3-2) (5).

Aus den oben angeführten publizierten und im epidemiologischen Modell berechneten Prävalenzraten ergibt sich eine Spanne von 37.760 – 41.733 CLL-Patienten für das Jahr 2020.

⁵ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

⁶ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

⁷ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

Tabelle 3-7: Modell zur Berechnung der Prävalenz 2020

CLL-Inzidenz gemäß des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI												
Jahr	2010 ^a	2011 ^a	2012 ^a	2013 ^a	2014 ^a	2015 ^a	2016 ^a	2017 ^b	2018 ^b	2019 ^b	2020 ^b	Summe
Fallzahlen CLL (C91.1)	4.998	5.298	5.150	5.175	5.315	5.227	5.245	5.549	5.627	5.647	5.658	--
Anteilige CLL-Inzidenz gemäß Modellberechnung (Fallzahlen) ^c												
Binet A (44 %)	10 Jahre OS											
	2.199	2.331	2.266	2.277	2.339	2.300	2.308	2.442	2.476	2.485	2.490	25.912
Binet B (33 %)	5 Jahre OS											
						1.725	1.731	1.831	1.857	1.864	1.867	10.875
Binet C (22 %)	3 Jahre OS											
								1.221	1.238	1.242	1.245	4.946
CLL-Prävalenz 2020 gemäß Modellberechnung (Fallzahl)												
Gesamt												41.733
<p>a: Die Fallzahlen für die Jahre 2010 bis 2016 wurden anhand einer Datenbankabfrage des ZfKD für Leukämie errechnet. Die Fallzahlen nach Geschlecht wurden zunächst multipliziert mit dem prozentualen Anteil an weiblichen/männlichen CLL-Patienten (25) und letztendlich aufaddiert zu den gesamtgesellschaftlichen Fallzahlen CLL (121).</p> <p>b: Die Fallzahlen für die Jahre 2017 bis 2020 wurden basierend auf einer konstanten rohen Inzidenzrate von 0,68 pro 10.000 Einwohner berechnet. (Fallzahlen = Bevölkerung (gesamt) x rohe Inzidenzrate (je 10.000)/10.000)</p> <p>c: Es werden anhand der Verteilung der Binet-Stadien anteilige Fallzahlen (Inzidenz) für die Jahre 2010 – 2020 berechnet. Diese Fallzahlen werden abhängig von dem zu erwartenden OS zur Berechnung der Prävalenz im Jahr 2020 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; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten und weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur CLL (25, 116, 119-123)</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 die Angabe von Quellen.

In den kommenden fünf Jahren sind auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung⁸ für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung die in Tabelle 3-8 dargestellten Änderungen zu erwarten (116).

Tabelle 3-8: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2025

Jahr	Bevölkerung (gesamt) ^a	Gesamtbevölkerung (je 10.000)		Ermittelte Patientenzahl	
		Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz
2020	83.356.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.760 – 41.733	5.658
2021	83.477.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.815 – 41.794	5.666
2022	83.561.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.853 – 41.836	5.672
2023	83.607.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.874 – 41.859	5.675
2024	83.615.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.878 – 41.863	5.676
2025	83.584.000	4,53 – 5,01 ^b	0,68 ^c	37.864 – 41.847	5.673

a: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität).

b: Die Obergrenze der Prävalenzrate je 10.000 (gerundeter Wert) berechnet sich aus der im epidemiologischen Modell berechneten Prävalenz-Fallzahl für das Jahr 2020 (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 2020 (Inzidenz (je 10.000) = Inzidenz (Patientenzahl) x 10.000/Bevölkerung (gesamt)).

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
(25, 116-118, 122)

Es werden gemäß RKI und auch DGHO relativ konstante Neuerkrankungsraten erwartet (5, 25).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die

⁸ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,b,c}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^{a,c}
Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab (66)		
Erwachsene Patienten mit CLL, die keine Vortherapie erhalten haben	3.512	3.090
Teilpopulation I (FCR-geeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	823	724
Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	370	326
Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	2.319	2.041
<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 100/88,0).</p> <p>c: Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen gerundet dargestellt. Eventuelle Abweichungen bei der Aufsummierung sind rundungsbedingt.</p> <p>CIT: Chemioimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 73.339.226 (Stand 03.01.2020) von 83.356.000⁹ (116, 124). Die folgenden Berechnungen zur Anzahl der GKV-Patienten beruhen auf dem entsprechenden Prozentsatz an der Gesamtbevölkerung von 88,0 %.

Patienten im Anwendungsgebiet

Bei der Herleitung der Patientenzahlen werden unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten die Angaben aus vergangenen Beschlüssen des G-BA in der Indikation CLL herangezogen (125-128). Dabei bestätigt der G-BA, dass 3.090 erwachsene, behandlungsbedürftige Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in der GKV versichert sind. Zur Zuordnung der Patienten zu den Teilpopulationen findet der prognostische Stellenwert des *IGHV*-Mutationsstatus zusätzlich zum Vorliegen zytogenetischer Aberrationen Berücksichtigung. Die Herleitung zur Berechnung der Teilpopulationen ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

Berechnung der Teilpopulationen

Im Folgenden werden die Patientenzahlen in den einzelnen Teilpopulationen hergeleitet. Die Zuordnung zu den Teilpopulationen erfolgt abhängig von einer Eignung für eine Chemoimmuntherapie (*IGHV*-Mutationsstatus, *TP53*mut, del(17p)) und für eine Therapie mit FCR. In Teilpopulation I befinden sich FCR-geeignete Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder *TP53*mut. Patienten, für die eine FCR nicht infrage kommt, z. B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes, bilden Teilpopulation II. Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut weisen unter Behandlung mit Chemoimmuntherapien eine schlechtere Ansprechrates, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf und gehören daher zur CIT-ungeeigneten Patientenpopulation (Teilpopulation III) (129). Neben del(17p) und *TP53*mut spielt auch der *IGHV*-Mutationsstatus eine wichtige Rolle. Patienten mit unmutierten *IGHV*-Genen zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Chemoimmuntherapie als Patienten mit mutierten *IGHV*-Genen (5, 10, 11, 58). In Anlehnung an das G-BA Beratungsgespräch wird neben den zytogenetischen Abberationen insbesondere der *IGHV*-Mutationsstatus als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen und der Eignung für eine Chemoimmuntherapie (inklusive FCR) herangezogen.

Patienten sind nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet, wenn sie unmutierte *IGHV*-Gene, eine del(17p) und/oder eine *TP53*mut aufweisen. In Tabelle 3-10 sind die Häufigkeiten dieser relevanten Kriterien, die gegen eine Chemoimmuntherapie-Eignung sprechen, aufgelistet.

⁹ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

Tabelle 3-10: Relevante Kriterien für eine Chemoimmuntherapie-Nichteignung

Merkmal	Häufigkeit (%), ggf. Spanne	Quelle(n)
<i>IGHV</i> unmut	62 % ^a	(12, 18, 21, 56)
<i>TP53</i> mut und/oder del(17p)	8,0 – 13,2 %	(11, 130-133)

a: Die Häufigkeit eines unmutierten *IGHV*-Gens wurde aus dem Mittelwert der einzelnen Häufigkeiten in den vier angegebenen Referenzen berechnet. Die Auswahl der Referenzen zum *IGHV*-Mutationsstatus berücksichtigt Studien zur Erstlinientherapie der CLL, insbesondere Studien der DCLLSG (CLL8 und CLL10), weltweit relevante Studien (FCR300) sowie eine umfassende Analyse vergangener Studien und Patienten von Zenz et al.

DCLLSG: Deutsche CLL Studiengruppe; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; *IGHV*: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; *IGHV*unmut: unmutiertes *IGHV*-Gen; *TP53*mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

Bei 62 % der Patienten wurde in den in Tabelle 3-10 genannten Literaturangaben durchschnittlich ein unmutiertes *IGHV*-Gen beobachtet (12, 18, 21, 56).

Eine del(17p) und/oder eine *TP53*mut liegt bei 8,0 bis 13,2 % der Patienten vor. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 65,04 bis 67,02 % an Patienten, welche in der Erstlinientherapie für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, da mindestens ein Kriterium zur Nicht-Eignung vorliegt (Min: $0,62 + 0,38 * 0,080 = 0,6504$; Max: $0,62 + 0,38 * 0,132 = 0,6702$). Im Umkehrschluss resultieren 32,98 bis 34,96 % Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.

Tabelle 3-11: Herleitung der aktuellen Zielpopulation – Teilpopulationen

(Teil-)Population	Mittelwert ^a (Min – Max)	Quelle(n)
Behandlungsbedürftige Patientenpopulation in der GKV (88,0 %)	3.090	(116, 124)
Anteil CIT-ungeeigneter Patienten (65,04 – 67,02 %)	2.041 (2.010 – 2.071)	Tabelle 3-10
Anteil CIT-geeigneter Patienten ^b (32,98 – 34,96 %)	1.050 (1.019 – 1.080)	Tabelle 3-10
Anteil FCR-geeigneter Patienten	724 (703 – 745)	(119)
Anteil FCR-ungeeigneter Patienten	326 (316 – 335)	(119)

a: Die Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf gerundeten Zahlen. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen gerundet dargestellt. Eventuelle Abweichungen bei der Aufsummierung sind rundungsbedingt.

b: Patienten mit gebrechlichem Allgemeinzustand (no go) kommen weder für eine Therapie mit Chemoimmuntherapie noch für eine Therapie mit Ven-Obi infrage

CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

Es befinden sich 3.090 behandlungsbedürftige Patienten in der GKV. Um die Patientenzahlen der Teilpopulation zu bestimmen, wurden in Tabelle 3-10 Mutationen bzw. genetische Aberrationen und deren Häufigkeiten benannt, welche es ermöglichen die Patienten in eine CIT-ungeeignete (2.010 – 2.071 Patienten, Teilpopulation III) und in eine CIT-geeignete (1.019 – 1.080 Patienten) Population einzuteilen. Die CIT-geeignete Population wird anschließend in eine FCR-geeignete (Teilpopulation I) und eine FCR-ungeeignete (Teilpopulation II) Population unterschieden. Patienten sind FCR-geeignet, wenn sie ≤ 65 Jahre und körperlich fit sind (go go), d. h. einen CIRS-Score ≤ 6 mit ausreichender Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 70 \text{ mL/min}$) aufweisen und eine klinisch relevante Komorbidität fehlt. Patienten sind FCR-ungeeignet (slow go), wenn sie > 65 Jahre sind sowie einen reduzierten Allgemeinzustand mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 70 \text{ mL/min}$) und/oder erhöhter Komorbidität (z. B. $\text{CIRS} > 6$) aufweisen (4, 5, 67). Für die Berechnung der Anzahl FCR-geeigneter und FCR-ungeeigneter Patienten wird die Einteilung in go go und slow go aus Zoellner et al. herangezogen. Demgemäß sind 69 % aller CIT-geeigneten Patienten FCR-geeignet und 31 % ungeeignet (119). Daraus ergibt sich eine Spanne von 703 bis 745 FCR-geeigneten Patienten gegenüber 316 bis 335 FCR-ungeeigneten Patienten. Da bei dieser Einteilung das Alter nicht als Kriterium verwendet wird, sind die errechneten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet.

Die Patientenzahlen für die Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden auf Basis vorangegangener Beschlüsse des G-BA berechnet. In einer Nutzenbewertung von Idelalisib wurde für Patienten mit einer del(17p) und/oder TP53mut ein Prozentsatz von 8 % angenommen, welcher vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auf eine Spanne von 8 bis 12 % korrigiert wurde (132, 134). In einer anderen Nutzenbewertung von Ibrutinib wurde die Häufigkeit der Mutationen auf 13,2 % geschätzt (133). Es wurde jedoch kritisiert, dass diese Annahme ausschließlich auf den Daten einer Quelle beruht (135). Um der Kritik vorangegangener Bewertungen sowie Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Spanne von 8,0 bis 13,2 % für Patienten mit einer del(17p) und/oder TP53mut verwendet.

Die gesamte Datenlage und folglich auch die Schätzungen für die Teilpopulationen sind mit Unsicherheiten bzw. Limitationen behaftet. Daher werden bei der Herleitung der Patientenzahlen hauptsächlich Spannen mit minimalen und maximalen Werten verwendet. Der Fitness-Status (slow go, go go), der eine Unterteilung der Patienten in eine FCR-geeignete vs. FCR-ungeeignete Population ermöglicht, basiert auf Schätzwerten, die je nach Quelle variieren. Dadurch kann es sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Patientenzahlen kommen. Gebrechliche Patienten (no go) werden bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, weswegen es zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen kommen kann.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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®) in Kombination mit Obinutuzumab (66)	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	beträchtlich (Hinweis)	316 – 335
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet): Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen ^a nicht angezeigt ist	nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	2.010 – 2.071
<p>a: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der IGHV-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 der klinischen Studie für die jeweilige Teilpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation für die jeweilige Teilpopulation identisch.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) wird als beträchtlich eingestuft. Für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) liegt ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor (siehe Modul 4 A).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto) (66).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (121). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Der Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung¹⁰ in der GKV (88,0 %) ergibt sich aus den vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Ergebnissen

¹⁰ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität, (116)

der GKV-Statistik (Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Stand Dezember 2019).

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. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524-37.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
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: 23.01.2020]
4. 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.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
7. 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:v78-84.
8. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*. 2016;114(8):849-54.
9. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-12.
10. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017;130(21):2278-82.
11. 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.
12. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.

13. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995;85(6):1580-9.
14. 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.
15. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H, German CLLSGCII. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*. 2002;16(6):993-1007.
16. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
18. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37-50.
19. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Buhler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):969-75.
20. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(4):1410-6.
21. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
22. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
23. 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.
24. 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.
25. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol.* 2013;34(12):592-601.
30. Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):1-6.
31. 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.
32. 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.
33. Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res.* 1999;59(7 Suppl):1693s-700s.
34. Fulda S. Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:370835.
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
36. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
37. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene.* 2003;22(53):8590-607.
38. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007;26(9):1324-37.
39. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood.* 2008;111(7):3322-30.
40. Schmitt CA, Rosenthal CT, Lowe SW. Genetic analysis of chemoresistance in primary murine lymphomas. *Nat Med.* 2000;6(9):1029-35.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779-90.
46. 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.

47. Eichhorst B, Hallek M, Goede V. Management of unfit elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Intern Med.* 2018;58:7-13.
48. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1582-7.
49. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237-48.
50. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-87.
51. Rossi D, Khiabani H, Spina V, Ciardullo C, Brusca A, Fama R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(14):2139-47.
52. 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: 25.02.2020]
53. Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(3):229-43.
54. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(3):137-48.
55. Crombie J, Davids MS. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(12):1393-7.
56. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15.
57. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28.
58. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
59. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-43.
60. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-37.
61. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018;103(9):1502-10.
62. Kipps TJ, Fraser G, Coutre SE, Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. Integrated analysis: Outcomes of ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) with high-risk prognostic factors (Abstract Nr. 100). *Hematol Oncol.* 2017;35(S2):109-11.

63. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
64. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32(1):83-91.
65. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9):892-902.
66. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 03/2020) - Venetoclax. 2020.
67. 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.
68. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94.
69. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1437-43.
70. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Stand 09/2019) - Ibrutinib. 2019.
71. 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.
72. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood*. 2019;133(5):494-7.
73. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
74. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3758-65.
75. Dimier N, Delmar P, Ward C, Morariu-Zamfir R, Fingerle-Rowson G, Bahlo J, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood*. 2018;131(9):955-62.
76. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(7):423-30.
77. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O, Robrecht S, Tandon M, Fink AM, et al. Quantitative Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Shows High Rates of Undetectable MRD after Fixed-Duration Chemotherapy-Free Treatment and Serves As Surrogate Marker for Progression-Free Survival: A Prospective Analysis of the Randomized CLL14 Trial. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):36.

78. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, Evans PA, O'Connor SJ, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016;128(24):2770-3.
79. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, Herman SE, Tian X, Maric I, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(11):1469-79.
80. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
81. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
82. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
83. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Stand 04/2019) - Obinutuzumab. 2019.
84. 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-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(25):2686-94.
85. 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.
86. Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 04/2019) - Idelalisib. 2019.
87. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2019.
88. Gilead Sciences GmbH. Wichtige Information zu Zydelig - Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten folliculären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien (Rote-Hand-Brief). 2016.
89. 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.
90. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(4):379-86.
91. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835-47.
92. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9.
93. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199-205.

94. 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.
95. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood.* 2017;129(19):2612-5.
96. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica.* 2016;101(12):1563-72.
97. Bange E, Nabhan C, Brander DM, Lamanna N, Ujjani CS, Howlett C, et al. Real-World Evidence for Durable Treatment Responses after Toxicity Related Discontinuation of Idelalisib. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):4325.
98. Fernando F, Griffin J, Taylor J, Camilleri M, Lowry L, Maraj A, et al. Multicentre Retrospective Analysis of Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients Treated with Idelalisib, "Real World" Data from the UK and Republic of Ireland - a Cohort of 68 Patients. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):1733.
99. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(26):2765-75.
100. 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.
101. Mössner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood.* 2010;115(22):4393-402.
102. Cerquozzi S, Owen C. Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biologics.* 2015;9:13-22.
103. Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: overview and perspective. *Ther Adv Hematol.* 2015;6(4):161-70.
104. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BO25323 (CLL14) - Report No. 1088081. 2019.
105. F. Hoffmann-La Roche Ltd., AbbVie Inc. Supplement to Clinical Study Report 1088081 - GDC-0199/ABT-199/Protocol BO25323. 2020.
106. 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.
107. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-40.
108. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 4A – Venclxyto® Kombinationstherapie mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2769/2018-11-22_Modul4A_Venetoclax.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
109. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 4B – Venclxyto® 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. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2770/2018-11-22_Modul4B_Venetoclax.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
110. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-80.
 111. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65-75.
 112. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131(15):1704-11.
 113. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2018;37(4):269-77.
 114. Tausch E, Close W, Dolnik A, Bloehdorn J, Chyla B, Bullinger L, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019.
 115. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(9):1379-90.
 116. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9). 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.01.2020]
 117. 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.
 118. 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.
 119. 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.
 120. 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: 23.01.2020]

121. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Venetoclax (Venclyxto®) zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie. 2020.
122. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Leukämien (C91-C95) - Inzidenz, Prävalenz. Datenstand: 31.07.2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=513D0B97E89F0249BDBE1CAB31833D5B.2_cid298. [Zugriff am: 10.01.2020]
123. 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: 23.01.2020]
124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung-Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2019. Stand 03.01.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2019.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
125. 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. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
126. 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). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
127. 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 – Obinutuzumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
128. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488.pdf. [Zugriff am: 27.02.2020]
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2018-B-238 – Venetoclax. 2019.

130. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Dohner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.
131. Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2015.
132. Gilead Sciences GmbH. Modul 3A – Zydelig® Chronisch lymphatische Leukämie. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-667/2014-09-22_Modul3A_Idelalisib.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
133. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3A – IMBRUVICA® Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-692/2014-10-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
135. 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: 23.01.2020]

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 Tag 22 – 28:</u> 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) <u>Zyklus 2 Tag 1 – 7:</u> 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) <u>Zyklus 2 Tag 8 – 14:</u> 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 2 Tag 15 – 21:</u> 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 2 Tag 22 – 28:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 3 – 12 Tag 1 – 28:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg)	12 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1: 7 Zyklus 2 – 12: 28 Insgesamt: 315
		Obinutuzumab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 1.000 mg	6 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 – 6: 1
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung		

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)
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)				
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab (3, 4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1 – 3:</u> 25 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	3
		Cyclophosphamid Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1 – 3:</u> 250 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	3
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	1
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)				
Bendamustin+ Rituximab (hohe Bendamustin- Dosierung) (4, 5)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1+2:</u> 90 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	2
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	1
Bendamustin+ Rituximab (niedrige Bendamustin- Dosierung) (4, 6, 7)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1+2:</u> 70 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	2
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	1

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)
Chlorambucil+ Obinutuzumab (2, 8)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 – 6/12</u> <u>Tag 1+15:</u> 0,5 mg/kg	6 – 12 Zyklen à 28 Tage	2
		Obinutuzumab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 1.000 mg	6 Zyklen à 28 Tage	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 – 6: 1
Chlorambucil+ Rituximab (4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 – 6/12</u> <u>Tag 1+15:</u> 0,5 mg/kg	6 – 12 Zyklen à 28 Tage	2
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6 Zyklen à 28 Tage	1
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)				
Ibrutinib 1. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 1 × täglich, oral 420 mg (= 1 Filmtablette à 420 mg)	Kontinuierlich (365 Tage)	1
Ibrutinib 2. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 1 × täglich, oral 420 mg (= 1 Filmtablette à 420 mg)	Kontinuierlich (365 Tage)	1

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)
<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>Bendamustin: Die Dosierung von 90 mg/m² KOF gilt in der Erstlinientherapie nur für fitte Patienten; für Patienten mit Komorbidität wird eine Dosierung von 70 mg/m² KOF empfohlen (5-7).</p> <p>Ibrutinib: Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden (9).</p> <p>Obinutuzumab: Die erste Infusion von Obinutuzumab erfolgt entweder über zwei Tage (100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2) oder vollständig an Tag 1 (1.000 mg) (2). Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist in beiden Fällen identisch.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KOF: Körperoberfläche; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Leitlinien, Studienpublikationen</p>				

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

In Tabelle 3-13 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT eingegangen. Die Dauer der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab sowie der ZVT für die Teilpopulationen I und II ist auf 12 bzw. 6 Zyklen beschränkt und damit innerhalb eines Jahres beendet. Die Anwendung von Ibrutinib, der ZVT für Teilpopulation III, erfolgt dagegen kontinuierlich bis zu einem Progress. Zur besseren Vergleichbarkeit werden daher sowohl die Behandlung mit Ibrutinib als auch die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 für einen Zeitraum von zwei Jahren dargestellt. Die ZVT für Teilpopulation I und II werden für ein Jahr dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Behandlungsmodus Venetoclax+Obinutuzumab

Venetoclax wird in Kombination mit Obinutuzumab gegeben. Die Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation entsprechen der zulassungsrelevanten Studie (1).

Obinutuzumab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. In Zyklus 1 wird an Tag 1 (bzw. Tag 1 und 2), 8 und 15 jeweils eine Dosis von 1.000 mg verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden. Für Zyklus 2 bis 6 wird jeweils an Tag 1 eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab gegeben (2).

Die Behandlung mit Venetoclax erfolgt oral einmal täglich. Sie beginnt an Tag 22 von Zyklus 1, wobei die Dosis über einen Zeitraum von fünf Wochen schrittweise bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg Venetoclax erhöht wird:

- Zyklus 1 Tag 22 – 28 (1. Woche): 20 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 1 – 7 (2. Woche): 50 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 8 – 14 (3. Woche): 100 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 15 – 21 (4. Woche): 200 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 2 Tag 22 – 28 (5. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag
- Zyklus 3 – 12 Tag 1 – 28 (ab 6. Woche): 400 mg Venetoclax/Tag

ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)

Behandlungsmodus Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab

FCR wird für sechs Zyklen à 28 Tage verabreicht. An Tag 1 bis Tag 3 eines Zyklus erfolgt eine intravenöse Gabe von 25 mg/m² Körperoberfläche Fludarabin gefolgt von 250 mg/m² Körperoberfläche Cyclophosphamid. Rituximab wird zu Zyklus 1 an Tag 0 mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche begonnen; für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben (3, 4).

ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)

Behandlungsmodus Bendamustin+Rituximab

Bei der Behandlung mit BR wird Bendamustin über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion verabreicht. Für fitte Patienten beträgt die Bendamustin-Dosis 90 mg/m² Körperoberfläche (5). Für Patienten mit Komorbidität beträgt sie 70 mg/m² Körperoberfläche (6, 7). Die Bendamustin-Gabe erfolgt jeweils an Tag 1 und an Tag 2 eines Zyklus. Rituximab wird ebenfalls über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion verabreicht. Zu Zyklus 1 wird an Tag 0 mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche begonnen. Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben (4-7).

Behandlungsmodus Chlorambucil+Obinutuzumab

Die Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Obinutuzumab wird in Zyklen à 28 Tage verabreicht (2, 8).

Die Infusion von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an Tag 1 (bzw. Tag 1 und 2), 8 und 15 mit einer Dosis von jeweils 1.000 mg. An Tag 1 sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden (100 mg und 900 mg). Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, andernfalls muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden. Für Zyklus 2 bis 6 wird jeweils an Tag 1 eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab gegeben.

Die orale Gabe von Chlorambucil erfolgt jeweils an Tag 1 und Tag 15 der Zyklen mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Basierend auf den historischen, klinischen Studien mit Chlorambucil sowie klinischer Alltagspraxis kann die Behandlungsdauer von Chlorambucil zwischen 6 und 12 Zyklen variieren, weswegen bei den Berechnungen zu Chlorambucil eine Spanne von 6 – 12 Zyklen angegeben wird (8, 10-21).

Behandlungsmodus Chlorambucil+Rituximab

Die Therapie mit Clb-R wird in Zyklen à 28 Tage verabreicht (4).

Die intravenöse Gabe von Rituximab wird zu Zyklus 1 an Tag 0 (am Tag vor der ersten Chlorambucil-Einnahme) mit einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche begonnen. Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben.

Die orale Gabe von Chlorambucil erfolgt jeweils an Tag 1 und Tag 15 der Zyklen mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Basierend auf den historischen, klinischen Studien mit Chlorambucil sowie klinischer Alltagspraxis kann die Behandlungsdauer von Chlorambucil zwischen 6 und 12 Zyklen variieren, weswegen bei den Berechnungen zu Chlorambucil eine Spanne von 6 – 12 Zyklen angegeben wird (8, 10-21).

ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)

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 (9).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax jeweils 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 Tag 22 -28:</u> 20 mg (= 2 Tabl. à 10 mg) <u>Zyklus 2 Tag 1 – 7:</u> 50 mg (= 1 Tabl. à 50 mg) <u>Zyklus 2 Tag 8 – 14:</u> 100 mg (= 1 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 2 Tag 15 – 21:</u> 200 mg (= 2 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 2 Tag 22 – 28:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg) <u>Zyklus 3 – 12 Tag 1 – 28:</u> 400 mg (= 4 Tabl. à 100 mg)	315 Tage
		Obinutuzumab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 1.000 mg	8 – 9
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)			
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab (3, 4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1 – 3:</u> 25 mg/m ² KOF	18
		Cyclophosphamid Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1 – 3:</u> 250 mg/m ² KOF	18
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)			
Bendamustin+ Rituximab (hohe Bendamustin-Dosierung) (4, 5)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1+2:</u> 90 mg/m ² KOF	12
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
Bendamustin+ Rituximab (niedrige Bendamustin-Dosierung) (4, 6, 7)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Infusion <u>Zyklus 1 – 6 Tag 1+2:</u> 70 mg/m ² KOF	12
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Chlorambucil+ Obinutuzumab (2, 8)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 – 6/12 Tag 1+15:</u> 0,5 mg/kg	12-24
		Obinutuzumab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 1.000 mg	8 – 9
Chlorambucil+ Rituximab (4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 1 × täglich, oral <u>Zyklus 1 – 6/ 12</u> <u>Tag 1+15:</u> 0,5 mg/kg	12-24
		Rituximab Infusion <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 375 mg/m ² KOF <u>Zyklus 2 – 6 Tag 1:</u> 500 mg/m ² KOF	6
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)			
Ibrutinib 1. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 1 × täglich, oral 420 mg (= 1 Filmtablette à 420 mg)	365 (kontinuierlich)
Ibrutinib 2. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 1 × täglich, oral 420 mg (= 1 Filmtablette à 420 mg)	365 (kontinuierlich)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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>Bendamustin: Die Dosierung von 90 mg/m² KOF gilt in der Erstlinientherapie nur für fitte Patienten; für Patienten mit Komorbidität wird eine Dosierung von 70 mg/m² KOF empfohlen (5-7).</p> <p>Ibrutinib: Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden (9).</p> <p>Obinutuzumab: Die erste Infusion von Obinutuzumab erfolgt entweder über zwei Tage (100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2) oder vollständig an Tag 1 (1.000 mg) (2). Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist in beiden Fällen identisch.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KOF: Körperoberfläche; Tabl.: Tablette(n); TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Leitlinien, Studienpublikationen</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	315	Venetoclax jeweils 1 x täglich <u>Zyklus 1</u> <u>Tag 22 – 28:</u> 20 mg <u>Zyklus 2</u> <u>Tag 1 – 7:</u> 50 mg <u>Zyklus 2</u> <u>Tag 8 – 14:</u> 100 mg <u>Zyklus 2</u> <u>Tag 15 – 21:</u> 200 mg <u>Zyklus 2</u> <u>Tag 22 – 28:</u> 400 mg <u>Zyklus 3 – 12</u> <u>Tag 1 – 28:</u> 400 mg	117.390 mg
		8	Obinutuzumab <u>Zyklus 1</u> <u>Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 1.000 mg	8.000 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung		
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)				
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab (3, 4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	18	Fludarabin <u>Zyklus 1 – 6</u> <u>Tag 1 – 3:</u> 47,5 mg (25 mg/m ² KOF)	855 mg
		18	Cyclophosphamid <u>Zyklus 1 – 6</u> <u>Tag 1 – 3:</u> 475 mg (250 mg/m ² KOF)	8.550 mg
		6	Rituximab <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 712,50 mg (375 mg/m ² KOF) <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 950 mg (500 mg/m ² KOF)	5.462,50 mg
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)				
Bendamustin+ Rituximab (hohe Bendamustin-Dosierung) (4, 5)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	Bendamustin <u>Zyklus 1 – 6</u> <u>Tag 1+2:</u> 171 mg (90 mg/m ² KOF)	2.052 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		6	Rituximab <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 712,50 mg (375 mg/m ² KOF) <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 950 (500 mg/m ² KOF)	5.462,50 mg
Bendamustin+ Rituximab (niedrige Bendamustin-Dosierung) (4, 6, 7)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12	Bendamustin <u>Zyklus 1 – 6</u> <u>Tag 1+2:</u> 133 mg (70 mg/m ² KOF)	1.596 mg
		6	Rituximab <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 712,50 mg (375 mg/m ² KOF) <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 950 (500 mg/m ² KOF)	5.462,50 mg
Chlorambucil+ Obinutuzumab (2, 8)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12 – 24	Chlorambucil <u>Zyklus 1 – 6/12</u> <u>Tag 1+15:</u> 38,50 mg (0,5 mg/kg)	462 – 924 mg
		8	Obinutuzumab <u>Zyklus 1</u> <u>Tag 1+8+15:</u> 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 1.000 mg	8.000 mg
Chlorambucil+ Rituximab (4)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	12 – 24	Chlorambucil <u>Zyklus 1 – 6/12</u> <u>Tag 1+15:</u> 38,50 mg (0,5 mg/kg)	462 – 924 mg

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

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		6	Rituximab <u>Zyklus 1 Tag 0:</u> 712,50 mg (375 mg/m ² KOF) <u>Zyklus 2 – 6</u> <u>Tag 1:</u> 950 (500 mg/m ² KOF)	5.462,50 mg
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)				
Ibrutinib 1. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	365 (kontinuierlich)	Ibrutinib 420 mg	153.300 mg
Ibrutinib 2. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	365 (kontinuierlich)	Ibrutinib 420 mg	153.300 mg
<p>Bei der Berechnung des Verbrauchs von Arzneimitteln, deren Dosierung sich auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht beziehen, wurde Bezug genommen auf einen Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 77 kg. Die Körperoberfläche wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet (Körperoberfläche (m²) = 0,007184 × Körpergewicht (kg)^{0,425} × Körpergröße (cm)^{0,725}). Daraus ergibt sich eine standardisierte Körperoberfläche von 1,90 m² (22).</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KOF: Körperoberfläche; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: Fachinformationen, Leitlinien, Studienpublikationen, Mikrozensus</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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+Obinutuzumab

Der durchschnittliche Verbrauch von Venetoclax und Obinutuzumab wurde anhand der Angaben in der Fachinformation von Venetoclax berechnet (1).

Obinutuzumab wird für sechs Zyklen à 28 Tage verabreicht. In Zyklus 1 wird an Tag 1, 8 und 15 jeweils eine Dosis von 1.000 mg verabreicht, wobei die erste Dosis ggf. auf zwei Tage aufgeteilt werden kann (s. Abschnitt 3.3.1). Für die Zyklen 2 bis 6 wird jeweils an Tag 1 eine Dosis von 1.000 mg Obinutuzumab gegeben.

Die Venetoclax-Gabe beginnt an Tag 22 von Zyklus 1. Die Anfangsdosis von Venetoclax beträgt in der ersten Woche 20 mg täglich. In den darauffolgenden vier Wochen erfolgt gemäß dem Dosierungsschema (Tabelle 3-16) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen täglichen Dosis von 400 mg (Dosissteigerungsphase, insgesamt fünf Wochen).

Die Dosissteigerung über insgesamt fünf Wochen hat den Zweck die Tumorlast schrittweise zu reduzieren. Dadurch ist das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) vermindert. In Kombination mit Obinutuzumab wird Venetoclax über 12 Zyklen von je 28 Tagen kontinuierlich gegeben, falls die Therapie aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung oder aufgrund von Toxizität nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Tabelle 3-16: Dosierungsschema bei Behandlung mit Venetoclax (in Kombination mit Obinutuzumab) und sich daraus ergebender Jahresverbrauch

Zeitraum	Tägliche Dosis Venetoclax	Dauer der Gabe	Verbrauch
1. Jahr			
Zyklus 1 Tag 22 – 28 (1. Woche)	20 mg (2 Tabl. à 10 mg)	7 Tage	140 mg (14 Tabl. à 10 mg)
Zyklus 2 Tag 1 – 7 (2. Woche)	50 mg (1 Tabl. à 50 mg)	7 Tage	350 mg (7 Tabl. à 50 mg)
Zyklus 2 Tag 8 – 14 (3. Woche)	100 mg (1 Tabl. à 100 mg)	7 Tage	700 mg (7 Tabl. à 100 mg)
Zyklus 2 Tag 15 – 21 (4. Woche)	200 mg (2 Tabl. à 100 mg)	7 Tage	1.400 mg (14 Tabl. à 100 mg)
Zyklus 2 Tag 22 – 28 (5. Woche)	400 mg (4 Tabl. à 100 mg)	7 Tage	2.800 mg (28 Tabl. à 100 mg)
Zyklus 3 – 12 Tag 1 – 28 (ab 6. Woche)	400 mg (4 Tabl. à 100 mg)	280 Tage	112.000 mg (1.120 Tabl. à 100 mg)
insgesamt			117.390 mg

Zeitraum	Tägliche Dosis Venetoclax	Dauer der Gabe	Verbrauch
2. Jahr			
Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung			
Tabl.: Tablette(n)			
Quelle: Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto®) (1)			

Anmerkungen zum Verbrauch der Arzneimittel der ZVT

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

Tabelle 3-17: Verwendete Quellen für die jeweilige Therapie der ZVT

Therapie	Quelle
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet):	
Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab	Hallek et al. 2010 (3) Fachinformation Rituximab (4)
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet):	
Bendamustin+Rituximab (hohe und niedrige Bendamustin-Dosierung)	Fischer et al. 2012 (5) Cheson et al. 2016 (6) Wendtner 2018 (7) Fachinformation Rituximab (4)
Chlorambucil+Obinutuzumab	DGHO 2017 Fachinformation Obinutuzumab (2) Goede et al. 2014
Chlorambucil+Rituximab	Fachinformation Rituximab (4)
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet):	
Ibrutinib	Fachinformation Ibrutinib (9)
CIT: Chemoimmuntherapie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die Dosierung der Chemoimmuntherapien bezieht sich meist auf die Körperoberfläche oder das Gewicht des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-15 wurde anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 77 kg ermittelt (22). Wo erforderlich, wurde die Körperoberfläche mithilfe der DuBois-Formel berechnet:

$$\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m².

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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+ Obinutuzumab	Venetoclax (Venclxyto[®], AbbVie)			
	10 mg 14 Filmtabletten	PZN: 12448757	90,17	88,40 (90,17 – 0 – 1,77)
	50 mg 7 Filmtabletten	PZN: 12448786	208,85	207,08 (208,85 – 0 – 1,77)
	100 mg 7 Filmtabletten	PZN: 12448792	406,65	404,88 (406,65 – 0 – 1,77)
	100 mg 14 Filmtabletten	PZN: 12448800	802,25	800,48 (802,25 – 0 – 1,77)
	100 mg 112 Filmtabletten	PZN: 12448817	6.193,72	6.191,95 (6.193,72 – 0 – 1,77)
	Obinutuzumab (Gazyvaro[®], Roche)			
1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 10048686	3.489,34	3.487,57 (3.489,34 – 0 – 1,77)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)				
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab	Fludarabin (Fludarabin accord, accord Healthcare GmbH)			
	2 mL à 25 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung	PZN: 11123929	118,26	111,40 (118,26 – 5,09 – 1,77)
	Cyclophosphamid (Endoxan, Baxter Oncology)			
	6 × 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	PZN: 6317560	81,98	71,23 (81,98 – 8,98 – 1,77)
	Rituximab (Truxima[®], mundipharma)			
	2 × 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	716,94	676,09 (716,94 – 39,08 – 1,77)
1 × 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,06	1.677,08 (1.777,06 – 98,21 – 1,77)	
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)				
Bendamustin+ Rituximab	Bendamustin (Bendamustin accord, accord Healthcare GmbH)			
	5 × 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 11564846	374,54	355,52 (374,54 – 17,25 – 1,77)
	Rituximab (Truxima[®], mundipharma)			
	2 × 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	716,94	676,09 (716,94 – 39,08 – 1,77)
1 × 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,06	1.677,08 (1.777,06 – 98,21 – 1,77)	
Chlorambucil+ Obinutuzumab	Chlorambucil (Leukeran[®], aspen)			
	2 mg 50 Filmtabletten	PZN: 461126	137,48	67,95 (137,48 – 67,76 – 1,77)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
	Obinutuzumab (Gazyvaro[®], Roche)			
	1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 10048686	3.489,34	3.487,57 (3.489,34 – 0 – 1,77)
Chlorambucil+ Rituximab	Chlorambucil (Leukeran[®], aspen)			
	2 mg 50 Filmtabletten	PZN: 461126	137,48	67,95 (137,48 – 67,76 – 1,77)
	Rituximab (Truxima[®], mundipharma)			
	2 × 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	716,94	676,09 (716,94 – 39,08 – 1,77)
	1 × 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,06	1.677,08 (1.777,06 – 98,21 – 1,77)
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)				
Ibrutinib	Ibrutinib (IMBRUVICA, janssen)			
	420 mg 28 Filmtabletten	PZN: 14332898	5.978,75	5.976,98 (5.978,75 – 0 – 1,77)
<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, Obinutuzumab und Ibrutinib, da der Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe abgelöst wurde.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand 15.01.2020)</p>				

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

In Tabelle 3-18 wurden für die dort aufgeführten Arzneimittel die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgebildet. Bei Ibrutinib handelt es sich um eine dauerhafte Gabe des Arzneimittels ohne konkret zeitlich begrenzte Anwendung nach Fachinformation. Für dieses 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. Dabei wurde bei parenteral verabreichten Arzneimitteln davon ausgegangen, dass angebrochene Packungen, die mehrere Einheiten wie z. B. Durchstechflaschen enthalten,

weiterverwendet werden können, nicht aber angebrochene Einheiten (z. B. Durchstechflaschen).

Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15.01.2020).

Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (Bundesgesetzblatt (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert worden ist, zusammen (23). Zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag, der Apothekenzuschlag sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € (gemäß § 130 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)) und ggf. der Herstellerrabatt (gemäß § 130a SGB V) berücksichtigt und abgezogen. Bei Venetoclax, Obinutuzumab und Ibrutinib entfällt der Abzug des Herstellerrabatts, da für diese Wirkstoffe der Herstellerrabatt abgelöst wurde.

Anmerkungen zur Berechnung der Kosten von Venetoclax+Obinutuzumab

Die Dosis von Venetoclax wird über einen Zeitraum von fünf Wochen auf die Standarddosis von 400 mg pro Tag gesteigert. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die folgenden Packungsgrößen herangezogen, da dies keinen Verwurf verursacht und die günstigste Variante darstellt:

- Woche 1: 10 mg × 14 Stück (Pharmazentralnummer (PZN): 12448757)
- Woche 2: 50 mg × 7 Stück (PZN: 12448786)
- Woche 3: 100 mg × 7 Stück (PZN: 12448792)
- Woche 4: 100 mg × 14 Stück (PZN: 12448800)
- Woche 5 100 mg × 28 Stück (2 Packungen à 14 Stück; PZN: 12448800)
- Ab Woche 6 wird die 100 mg × 112 Stück-Packung (PZN: 12448817) berücksichtigt.

Die Dauer der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist auf 12 Zyklen à 28 Tage (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen à 28 Tage (Obinutuzumab) beschränkt und damit innerhalb eines Jahres beendet. Die Anwendung von Ibrutinib, der ZVT für Teilpopulation III, erfolgt dagegen kontinuierlich bis zu einem Progress. Zur besseren Vergleichbarkeit werden daher sowohl Ibrutinib als auch die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab für einen Zeitraum von zwei Jahren dargestellt. Die ZVT für Teilpopulation I und II werden für ein Jahr dargestellt, da diese Therapien zeitlich begrenzt sind und innerhalb eines Jahres abgeschlossen werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 Fachinformation 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. und 2. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)				
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab (4, 24, 25)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)				
Bendamustin+ Rituximab (hohe und niedrige Bendamustin-Dosierung) (4, 26)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Chlorambucil+ Obinutuzumab (2, 27)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Chlorambucil+ Rituximab (4, 27)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)				
Ibrutinib 1. und 2. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie Quellen: Fachinformationen				

Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax --	--	--
		Obinutuzumab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1:</u> 4 × pro Zyklus <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1 × pro Zyklus	9
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr (1, 2)	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung		
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)				
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab (4, 24, 25)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 3 × pro Zyklus	18
		Cyclophosphamid Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 3 × pro Zyklus	18
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 1 × pro Zyklus	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)				
Bendamustin+ Rituximab (hohe und niedrige Bendamustin-Dosierung) (4, 26)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 2 × pro Zyklus	12
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 1 × pro Zyklus	6
Chlorambucil+ Obinutuzumab (2, 27)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--	--
		Obinutuzumab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1:</u> 4 × pro Zyklus <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1 × pro Zyklus	9
Chlorambucil+ Rituximab (4, 27)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--	--
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1 – 6:</u> 1 × pro Zyklus	6
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)				
Ibrutinib 1. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--	--

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ibrutinib 2. Jahr (9)	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--	--

Obinutuzumab: Die erste Infusion von Obinutuzumab erfolgt entweder über zwei Tage (100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2) oder vollständig an Tag 1 (1.000 mg). Da in beiden Fällen zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden müssen, werden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung bei der ersten Infusion zweimal berücksichtigt (2).

CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie

Quellen: Fachinformationen, Hilfstaxe

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe herangezogen (1, 2, 4, 9, 24-27). Die Angaben zu Behandlungsmodus und –dauer wurden Tabelle 3-13 entnommen. Für Kombinationstherapien wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen pro Wirkstoff ermittelt.

Venetoclax (1)

- Blutuntersuchung (Harnsäure, Kreatinin, Kalium, Calcium, Phosphat) zu Beginn der Therapie und vor jeder Dosiserhöhung
- Radiologische Untersuchung (z. B. Computertomografie, CT) vor Beginn der Therapie
- Überwachung des großen Blutbildes während des Behandlungszeitraumes

Obinutuzumab (2)

- Prophylaxe mit Antihistaminikum, Analgetikum/Antipyretikum und Steroiden
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Oberflächenantigen ((HBV surface antigen, HBsAg)- und HBV-core-Antikörper (HBcAk)-Untersuchung zu Beginn der Therapie
- Elektrokardiogramm (EKG) zu Beginn der Therapie

Fludarabin (24)

- Regelmäßige Kreatinin-Bestimmungen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion
- Regelmäßiger Ausschluss einer Hämolyse durch Bestimmung von LDH und Bilirubin

Cyclophosphamid (25)

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion durch Kreatinin-Bestimmungen
- Ausschluss einer Harnwegsinfektion oder Zystitis durch regelmäßige Untersuchungen des Harnsedimentes
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes zur Kontrolle der Hämatotoxizität

Rituximab (4)

- Prophylaxe mit Antihistaminikum, Analgetikum/Antipyretikum und Steroiden
- Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation und Gabe von Urikostatika
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes
- HBsAg- und HBV-core-Antikörper (HBV core antibody, HBcAk)-Untersuchung zu Behandlungsbeginn
- EKG zu Beginn der Therapie

Bendamustin (26)

- Prophylaktische Behandlung mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen
- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes
- Regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels und Harnsäurenspiegels
- HBsAg- und HBcAk-Bestimmung zu Behandlungsbeginn
- Regelmäßige EKG-Untersuchungen

Chlorambucil (27)

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes
- Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion

Ibrutinib (9)

- Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes
- EKG zu Beginn der Therapie
- HBsAg- und HBcAk-Bestimmung zu Behandlungsbeginn
- Monatliche Bestimmung des Kreatinin-Spiegels
- Regelmäßige Kontrolle des Bilirubin- und Transaminasen-Spiegels
- Gerinnungsuntersuchung zu Beginn der Therapie

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 seinen bisherigen Beschlüssen zu Venetoclax (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Rituximab) keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Therapie mit Venetoclax (28-30). Für die

Therapien der ZVT wurden in den Bewertungen zu Venetoclax lediglich die folgenden zusätzlichen bzw. sonstigen GKV-Kosten berücksichtigt:

- HBV-Test (HBsAg und HBcAk)
- Prämedikation (Antihistaminika, Antipyretika)
- Herstellung von parenteralen Lösungen

Da der HBV-Test laut Fachinformationen sowohl bei der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab als auch bei allen ZVT inkl. Ibrutinib anfällt, werden die Kosten für diesen Test nicht berücksichtigt. Auch die Kosten für die Prämedikation vor Anwendung von Obinutuzumab bzw. Rituximab werden nicht berücksichtigt (Begründung siehe nächster Absatz). Im vorliegenden Dossier werden somit lediglich Kosten für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung von parenteralen, zytostatikahaltigen Lösungen (Hilfstaxe) aufgeführt (31).

Anmerkung zur Prämedikation bei Obinutuzumab und Rituximab

Die Fachinformationen zu Obinutuzumab und Rituximab sehen eine Prämedikation mit Antihistaminika, Analgetika/Antipyretika und Steroiden vor (2, 4). Da die Fachinformation zu Rituximab keine Angaben zur Dosierung macht, werden die Angaben aus der Fachinformation zu Obinutuzumab verwendet und auf Rituximab übertragen:

- Antihistaminika: z. B. 50 mg Diphenhydramin
- Analgetika/Antipyretika: z. B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol
- Steroide: 100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon

Analgetika/Antipyretika und Antihistaminika als Prämedikation werden in der Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (Over-the-Counter (OTC)-Übersicht)) nicht aufgeführt und sind daher nicht erstattungsfähig, weswegen sie bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt werden (32). Da der G-BA in seinem letzten Beschluss zu Venetoclax als Monotherapie bei den zusätzlichen GKV-Kosten von Rituximab die Prämedikation mit Steroiden nicht aufführt, wird auch die Prämedikation mit Steroiden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt (30).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
--	--
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Tabelle 3-22: Sonstige 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
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	81,00
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Hilfstaxe	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aktuellen Kosten der sonstigen notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT wurden in der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband) recherchiert (31).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax --	--
		Obinutuzumab --	--
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung	
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)			
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin --	--
		Cyclophosphamid --	--
		Rituximab --	--
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)			
Bendamustin+ Rituximab (hohe und niedrige Bendamustin-Dosierung)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin --	--
		Rituximab --	--
Chlorambucil+ Obinutuzumab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--
		Obinutuzumab --	--
Chlorambucil+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--
		Rituximab --	--

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

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
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)			
Ibrutinib 1. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--
Ibrutinib 2. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--
CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie			

Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax --	--
		Obinutuzumab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (9 ×)	639,00
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)			
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (18 ×)	1.458,00
		Cyclophosphamid Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (18 ×)	1.458,00
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 ×)	426,00
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)			
Bendamustin+ Rituximab (hohe und niedrige Bendamustin-Dosierung)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (12 ×)	972,00
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 ×)	426,00
Chlorambucil+ Obinutuzumab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--
		Obinutuzumab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (9 ×)	639,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Chlorambucil+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil --	--
		Rituximab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (6 ×)	426,00
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)			
Ibrutinib 1. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--
Ibrutinib 2. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib --	--
<p>Obinutuzumab: Die erste Infusion von Obinutuzumab erfolgt entweder über zwei Tage (100 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 2) oder vollständig an Tag 1 (1.000 mg). Da in beiden Fällen zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden müssen, werden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung bei der ersten Infusion zweimal berücksichtigt (2).</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax+ Obinutuzumab 1. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax 65.021,30 Obinutuzumab 27.900,56 Insgesamt 92.921,86	--	Venetoclax -- Obinutuzumab 639,00 Insgesamt 639,00	93.560,86
Venetoclax+ Obinutuzumab 2. Jahr	Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Venetoclax+Obinutuzumab Begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung			
ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignet)					
Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin 2.005,20 Cyclophosphamid 213,69 Rituximab 19.475,16 Insgesamt 21.694,05	--	Fludarabin 1.458,00 Cyclophosphamid 1.458,00 Rituximab 426,00 Insgesamt 3.342,00	25.036,05
ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)					
Bendamustin+ Rituximab (hohe Bendamustin-Dosierung)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin 6.043,84 Rituximab 19.475,16 Insgesamt 25.519,00	--	Bendamustin 972,00 Rituximab 426,00 Insgesamt 1.398,00	26.917,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Bendamustin+ Rituximab (niedrige Bendamustin-Dosierung)	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin 5.332,80 Rituximab 19.475,16 Insgesamt 24.807,96	--	Bendamustin 972,00 Rituximab 426,00 Insgesamt 1.398,00	26.205,96
Chlorambucil+ Obinutuzumab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 339,75 – 679,50 Obinutuzumab 27.900,56 Insgesamt 28.240,31 – 28.580,06	--	Chlorambucil -- Obinutuzumab 639,00 Insgesamt 639,00	28.879,31 – 29.219,06
Chlorambucil+ Rituximab	Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Chlorambucil 339,75 – 679,50 Rituximab 19.475,16 Insgesamt 19.814,91 – 20.154,66	--	Chlorambucil -- Rituximab 426,00 Insgesamt 426,00	20.240,91 – 20.580,66
ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)					
Ibrutinib 1. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 77.914,20	--	Ibrutinib --	77.914,20
Ibrutinib 2. Jahr	Patienten mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib 77.914,20	--	Ibrutinib --	77.914,20
CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßig Vergleichstherapie					

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 in Kombination mit Obinutuzumab 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 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab 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 3.3.1 bis 3.3.6 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 der verschiedenen Kombinationstherapien wurden Empfehlungen der Fachgesellschaften oder Studienpublikationen herangezogen. Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Stand vom 15.01.2020) und in der Hilfstaxe recherchiert (31). Zur Berechnung des Verbrauchs abhängig von Körpergewicht bzw. Körperoberfläche wurde ein Durchschnittsgewicht von 77 kg und eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Mikrozensus 2017) herangezogen (22).

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel (33).

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 Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 03/2020) - Venetoclax. 2020.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Stand 04/2019) - Obinutuzumab. 2019.
3. 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.
4. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 06/2019) - Rituximab. 2019.
5. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
6. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):766-82.
7. Wendtner CM. Bendamustine plus rituximab in chronic lymphocytic leukemia: is there life in the old dog yet? *Haematologica*. 2018;103(4):563-4.
8. 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.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg (Stand 09/2019) - Ibrutinib. 2019.
10. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.

11. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750-7.
12. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616-23.
13. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-84.
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-37.
15. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1236-41.
16. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1873-83.
17. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(16):3382-91.
18. 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.
19. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
20. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica.* 2018;103(4):698-706.
21. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-9.
22. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 25.02.2020]
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert

- worden ist (Arzneimittelpreisverordnung - AMPreisV). 2019. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>. [Zugriff am: 23.01.2020]
24. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Fludarabin Accord® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Stand 11/2017) - Fludarabin. 2017.
 25. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan® 100 mg/200mg/500 mg/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand 01/2015) - Cyclophosphamid. 2015.
 26. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2019) - Bendamustin. 2019.
 27. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Stand 02/2019) - Chlorambucil. 2019.
 28. 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: 23.01.2020]
 29. 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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
 30. 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 (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2020]
 31. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018. 2018.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen - Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs.1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>. [Zugriff am: 23.01.2020]
 33. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulationen Dossier Venetoclax (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2020). 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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) entnommen (1).

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 3-26 erhöht werden.

Tabelle 3-26: 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 in Kombination mit Obinutuzumab

Venetoclax wird über insgesamt 12 Zyklen angewendet, wobei jeder Zyklus 28 Tage umfasst: 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen mit Venetoclax als Monotherapie.

Wenden Sie im Zyklus 1 am Tag 1 zunächst 100 mg Obinutuzumab an, gefolgt von 900 mg, die am Tag 1 oder 2 angewendet werden. Wenden Sie 1.000 mg an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 1 und am Tag 1 jedes nachfolgenden 28-Tage-Zyklus an. Insgesamt erfolgt die Anwendung über 6 Zyklen.

Beginnen Sie das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax (siehe Tabelle 3-26) im Zyklus 1 am Tag 22 und setzen Sie es bis zum Zyklus 2, Tag 28 fort.

Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas beträgt die empfohlene Dosis von Venetoclax 400 mg einmal täglich ab Tag 1 des Zyklus 3 von Obinutuzumab bis zum letzten Tag des Zyklus 12.

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 3-27). 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 3-27 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 3-27: 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

a: Die 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 3-27).

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A) 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)).

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird während der gesamten Therapie eine Dosisreduktion von mindestens 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)). Diese Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)).

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-Filtabletten 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 CLL-Patienten mit einer hohen Tumorlast trat unter der Behandlung mit Venetoclax ein Tumorlysesyndrom, einschließlich Todesfällen, auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)).

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 ($CrCl < 80$ 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-Glykoprotein (P-gp) oder BCRP können die Venetoclax-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)).

Neutropenie und Infektionen

Bei Patienten, die in Kombinationsstudien mit Venetoclax und Rituximab oder Obinutuzumab und in Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden, wurden Neutropenien 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 Sepsis mit fatalem Ausgang, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)). Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich. Beim Verdacht

auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen und Dosisunterbrechung oder -reduzierung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto)).

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, H_2 -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 kann

Warfarin

In einer mit drei gesunden Probanden durchgeführten Studie zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen führte die Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Venetoclax zusammen mit 5 mg Warfarin zu einem Anstieg der C_{\max} und der AUC_{∞} von R-Warfarin und S-Warfarin um 18 % bis 28 %. Da Venetoclax 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 (Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide, OATP)-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen sollten während der Anwendung von Venclyxto 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 (Venclyxto)) 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 758 CLL-Patienten, die in klinischen Studien mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab oder als Monotherapie behandelt wurden. Die Sicherheitsauswertung umfasste Patienten aus zwei Phase-III-Studien (CLL14 und MURANO), zwei Phase-II-Studien (M13-982 und M14-032) sowie einer Phase-I-Studie (M12-175). CLL14 war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der 212 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und Komorbiditäten Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab erhielten. 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 352 Patienten mit vorbehandelter CLL, darunter 212 Patienten mit 17p-Deletion und 146 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 den Kombinationsstudien mit Obinutuzumab oder 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.

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) bei Patienten unter Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab waren Pneumonie, Sepsis, febrile Neutropenie und TLS. In den Studien zur Monotherapie waren die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) Pneumonie und febrile Neutropenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Venclyxto, entweder in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab oder als Monotherapie, berichtet wurden, sind in Tabelle 3-28 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (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 3-28: 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	Pneumonie Infektion der oberen Atemwege	
	Häufig	Sepsis Harnwegsinfektion	Sepsis Pneumonie Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie Anämie Lymphopenie	Neutropenie Anämie
	Häufig	Febrile Neutropenie	Febrile Neutropenie Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie	
	Häufig	Tumorlysesyndrom Hyperurikämie	Tumorlysesyndrom Hyperkaliämie Hyperphosphatämie Hypokalzämie Hyperurikämie
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

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade) ^a	Nebenwirkung	Grad $\geq 3^a$
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 CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 und M12-175). CLL: chronische lymphatische Leukämie			

Behandlungsabbruch und Dosisverringerng aufgrund von Nebenwirkungen

Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 16 % der Patienten auf, die mit Venetoclax in der Kombination entweder mit Obinutuzumab oder mit Rituximab in den Studien CLL14 bzw. MURANO behandelt wurden. In den Monotherapiestudien mit Venetoclax brachen 11 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 21 % der Patienten, die die Kombination von Venetoclax mit Obinutuzumab in der CLL14-Studie erhielten, bei 15 % der Patienten, die in der MURANO-Studie die Kombination von Venetoclax mit Rituximab erhielten, und bei 14 % der Patienten, die in den Monotherapiestudien mit Venetoclax behandelt wurden, vorgenommen.

Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 74 % der Patienten, die mit der Kombination von Venetoclax mit Obinutuzumab in der Studie CLL14 behandelt wurden, und bei 71 % der Patienten, die mit der Kombination von Venetoclax mit Rituximab in der MURANO-Studie behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Venetoclax führte, war Neutropenie (41 % in der CLL14- und 43 % in der MURANO-Studie). In den Monotherapiestudien mit Venetoclax kam es bei 40 % der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen zu einer Unterbrechung der Behandlung; die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führte, war Neutropenie (5 %).

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 168 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 2 % (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 %.

In der offenen, randomisierten Phase-III-Studie (CLL14) betrug die Inzidenz des TLS bei Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, 1,4 % (3/212). Alle 3 TLS-Ereignisse bildeten sich zurück und führten nicht zum Studienabbruch. Die Anwendung von Obinutuzumab wurde aufgrund der TLS-Ereignisse in zwei Fällen verschoben.

Neutropenie und Infektionen

Bei der Behandlung mit Venclyxto wurde Neutropenie als Risiko identifiziert. In der CLL14-Studie wurde bei 58 % der Patienten im Behandlungsarm mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab eine Neutropenie (alle Grade) berichtet. Bei 41 % der Patienten, die mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, kam es zu einer Unterbrechung der Behandlung und 2 % der Patienten brachen die Behandlung mit Venetoclax aufgrund einer Neutropenie ab. Bei 25 % der Patienten wurde eine Neutropenie vom Grad 3 und bei 28 % der Patienten vom Grad 4 berichtet. Die Dauer einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4 betrug im Median 22 Tage (Spannweite: 2 bis 363 Tage). Eine febrile

Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten, Infektionen vom Grad ≥ 3 bei 19 % und schwerwiegende Infektionen bei 19 % der Patienten berichtet. Todesfälle aufgrund einer Infektion traten bei 1,9 % der Patienten während und bei 1,9 % nach der Beendigung der Therapie auf.

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 bis 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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 sollten 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 überwacht werden (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 IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden dem Anhang II B/C der SmPC zu Venetoclax (Venclyxto) entnommen (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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (European Union reference dates, EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR 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

Risikomanagement-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 5.4 entnommen (3). Eine Veröffentlichung des Europäischen öffentlichen Bewertungsberichts (European Public Assessment Report, EPAR) lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.

Tabelle 3-29: 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>
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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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>
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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
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>
Toxizität bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Dosierung und Art der Durchführung von Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben. Pharmakokinetische Studienergebnisse in Bezug auf Leberfunktionsstörungen sind in Abschnitt 5.2 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> keine</p>
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>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
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>
SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; TLS: Tumorlysesyndrom	

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 Fachinformation, 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 03/2020) - Venetoclax. 2020.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclyxto® - Venetoclax. 2020.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Core Risk Management Plan for Venetoclax (Venclyxto®); Version 5.4 (Stand 01/2020). 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	CT	Vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung (z. B. mittels CT) erfolgen. (Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2.	Laborchemische Blutuntersuchungen	<p>Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden. (Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>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. (Fachinformation, S. 1-2, Abschnitt 4.2)</p> <p>Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
3.	Laborchemische Blutuntersuchungen	<p>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 der 50-mg-Dosis und bei Patienten, die bei nachfolgenden Dosiserhöhungen weiterhin ein Risiko aufweisen, sollte derselbe Überwachungsplan befolgt werden. (Fachinformation, S. 2, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
4.	Großes Blutbild	<p>Das große Blutbild sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5.	Intravenöse Hydratisierung	<p>Je nach Risiko eines TLS oder bei Patienten, bei denen durch orale Aufnahme kein ausreichendes Flüssigkeitsniveau aufrechterhalten werden kann, sollte die Hydratisierung intravenös erfolgen. (Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
6.	Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln	<p>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. (Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>Die Patienten sollten auf ein mögliches Risiko hin untersucht werden und eine entsprechende TLS-Prophylaxe mit Flüssigkeitszufuhr und antiurikämisch wirkenden Substanzen erhalten. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
7.	Stationäre Aufnahme	<p>Je nach Beurteilung durch den Arzt kann bei einigen Patienten, insbesondere bei solchen mit einem erhöhten TLS-Risiko, am Tag der ersten Dosierung eine Hospitalisierung erforderlich sein, um eine intensivere Prophylaxe und Überwachung in den ersten 24 Stunden sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hospitalisierung bei nachfolgenden Dosiserhöhungen sollte auf der Basis einer erneuten Risikobeurteilung in Betracht gezogen werden. (Fachinformation S. 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten intensivere Maßnahmen (intravenöse Flüssigkeitszufuhr, häufige Überwachung, Hospitalisierung) eingeleitet werden. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
8.	Monitoring bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren	<p><i>Behandlungsbeginn und Aufdosierungsphase</i></p> <p>(...) Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Titrationsdosen von Venetoclax mindestens um 50 % reduziert</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).</p> <p><i>Nach Beendigung der Aufdosierungsphase</i></p> <p>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. (Fachinformation S. 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>Ist die Anwendung eines mittelstarken CYP3A-Inhibitors erforderlich, sollten die Einleitungs- und Aufdosierungsdosen von Venetoclax (siehe Abschnitt 4.2) mindestens um 50 % reduziert werden. Die Patienten sollten engmaschiger auf Anzeichen und Symptome eines TLS überwacht werden.</p> <p>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. (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.5)</p>	
9.	Monitoring bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (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). (Fachinformation S. 2, Abschnitt 4.2)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
10.	Monitoring bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	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). (Fachinformation S. 2, Abschnitt 4.2)	Ja
11.	Monitoring bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung	Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind zu Beginn und während der Aufdosierungsphase engmaschiger auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). (Fachinformation S. 2, Abschnitt 4.2)	Ja
12.	Monitoring auf und Behandlung von Infektionen	Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist notwendig. Beim Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen, einschließlich antimikrobieller Substanzen und Dosisunterbrechung oder –reduzierung (siehe Abschnitt 4.2). (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein
13.	Monitoring bei Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren	Sollte ein P-gp- und BCRP-Inhibitor angewendet werden müssen, sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). (Fachinformation S. 3, Abschnitt 4.5)	Ja
14.	Monitoring bei Anwendung von Warfarin	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. (Fachinformation S. 4, Abschnitt 4.5)	Nein
15.	Monitoring bei Anwendung von Statinen	Wenn ein Statin (OATP-Substrat) gleichzeitig mit Venetoclax angewendet wird, wird eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen. (Fachinformation S. 4, Abschnitt 4.5)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
16.	Monitoring bei Überdosierung	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 sollten 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 überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). (Fachinformation S. 6, Abschnitt 4.9)	Ja
17.	Beratung	Vor Therapiebeginn kann bei einigen männlichen Patienten eine Beratung zur Spermakonservierung in Erwägung gezogen werden. (Fachinformation S. 4, Abschnitt 4.6)	Nein
BCRP: Brustkrebsresistenz-Protein; CrCl: Kreatinin-Clearance; CT: Computertomografie; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; INR: international normalisiertes Verhältnis; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; TLS: Tumorlysesyndrom Quelle: Fachinformation zu Venclyxto® (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen wurden der Fachinformation zu Venetoclax (Venclyxto) mit dem Stand von März 2020 entnommen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2020/Q1

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 03/2020) - Venetoclax. 2020.