

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)

Vom 15. Oktober 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Venetoclax (Venclyxto) wurde am 1. Januar 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 9. März 2020 hat Venetoclax die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 3. April 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Venetoclax nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Venetoclax (Venclyxto) gemäß Fachinformation

Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab:

- Ibrutinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie von Patienten mit CLL die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax, Obinutuzumab, Rituximab, Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Bei der CLL handelt es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, weshalb auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen sind.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ibrutinib (in Kombination mit Obinutuzumab): Beschluss vom 20. Februar 2020
- Venetoclax (Neubewertung nach Ablauf Orphan-Drug-Status): Beschluss vom 16. Mai 2019

- Idelalisib (in Kombination mit Rituximab): Beschluss vom 16. März 2017
- Idelalisib (in Kombination mit Ofatumumab): Beschluss vom 16. März 2017
- Ibrutinib (Monotherapie): Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Ibrutinib (Monotherapie; Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation): Beschluss vom 21. Juli 2016
- Obinutuzumab (in Kombination mit Chlorambucil): Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz stellt die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) die empfohlene Erstlinientherapie für fitte Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation dar.

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands, wird eine Kombinationstherapie aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD-20-Antikörper empfohlen. Ein eindeutiger Therapiestandard lässt sich für diese Patientengruppe auf Basis der Evidenz jedoch nicht festlegen. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. In der vorliegenden Evidenz finden sich teilweise auch Empfehlungen für eine Monotherapie mit Ibrutinib. In der Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2016 konnte für Ibrutinib kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) festgestellt werden. Grundlage der Nutzenbewertung war ein nichtadjustierter indirekter Vergleich mit dem Brückenkompator Chlorambucil. Die herangezogenen Studien unterschieden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden konnten. Für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab konnte mit Beschluss vom 20. Februar 2020 ein geringer Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt werden. Dieser begründet sich ausschließlich auf Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei hier aufgrund stark divergierender Beobachtungsdauern in den Behandlungsräumen insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wurde. Aus den genannten Gründen werden sowohl die Monotherapie mit Ibrutinib, als auch die Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Obinutuzumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Monotherapie mit Chemotherapeutika wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten ebenso nicht empfohlen.

Patienten mit 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation weisen unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung auf. Mit den Wirkstoffen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax existieren drei für diese Patientengruppe zugelassene Therapieoptionen. Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Nutzenbewertungen nach § 35a, sowie auch unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt. Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die

Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie CLL14 zugrunde, in welcher die Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab mit der Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien² behandlungsbedürftiger CLL. Bei den Patienten mussten zudem Komorbiditäten vorliegen, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von > 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min). Insgesamt wurden 432 Patienten in die

² Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12): 5446-5456.

Studie CLL14 eingeschlossen, wobei 216 Patienten in den Prüf- sowie 216 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) sowie geografischer Region (Vereinigte Staaten / Kanada / Mittelamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika).

Für die Auswertung bildet der pharmazeutische Unternehmer zwei Teilpopulationen, die er den Patientenpopulationen b) und c) zuordnet. Patientenpopulation b) werden 148 Patienten zugeordnet und Patientenpopulation c) werden 258 Patienten zuordnet.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Zu der Studie CLL14 wurden bisher 3 Datenschnitte erhoben. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 23.08.2019 herangezogen. Dieser wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert und vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen für 12 (Venetoclax) bzw. 6 Zyklen (Obinutuzumab). Chlorambucil wurde für 12 Zyklen verabreicht.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab) gibt an, dass die Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen ist. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie in Kombination mit Obinutuzumab. In der Fachinformation von Obinutuzumab ist für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben. Aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation geht auch für Chlorambucil im Rahmen der Kombinationstherapie eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen hervor. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 empfiehlt für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen.

Um nachzuweisen, dass eine Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab bezüglich relevanter Nebenwirkungen hinreichend vergleichbar mit einer Gabe von 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist, hat der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zu den relevanten Nebenwirkungen der Studie CLL14 im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Auch die niedrige Zahl der Patienten mit Therapieabbruch spricht laut pharmazeutischem Unternehmer für eine gute Verträglichkeit der Chlorambucil-Behandlung über Zyklus 6 hinaus. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer eine deskriptive Zusammenstellung unterschiedlicher Studien in dem Anwendungsgebiet von Venetoclax vor, aus der er ein ähnliches Sicherheitsprofil für die Behandlung von Chlorambucil über 12 Zyklen im Vergleich zu 6 Zyklen ableitet. Diese deskriptive Zusammenstellung vergleicht Daten für die häufigsten unerwünschten Ereignisse und grundlegende Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie CLL14 mit Daten der Studien CLL11 sowie iLLUMINATE (beide jeweils 6 Zyklen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab).

Die Beurteilung des G-BA erfolgt hinsichtlich der Fragestellung, ob die Studie CLL14 mit einer Gabe von 12 Zyklen Chlorambucil im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab als Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab geeignet sein kann. Diesbezüglich ist die statistische Aussagekraft der vorgelegten Daten begrenzt. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen wertet der G-BA als Anhaltspunkt für eine gute Verträglichkeit von Chlorambucil über 6 Zyklen hinaus. Dies wurde auch von den klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bestätigt. Eine relevante zusätzliche Toxizität im Vergleich zu einer kürzeren Behandlungsdauer von 6 Zyklen wäre nach Einschätzung der Experten nicht zu erwarten. Entsprechend der Stellungnehmer ist im Rahmen der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab eine Behandlungsdauer von Chlorambucil über 12 Zyklen, in Abhängigkeit von Therapieansprechen und auftretenden Nebenwirkungen, gut verträglich und bildet zumindest teilweise den deutschen

Versorgungskontext ab. Demnach würde eine Behandlungsdauer von 6-12 Zyklen Chlorambucil einen Standard in der aktuellen Versorgung darstellen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2018 würde diesbezüglich nicht den ganz aktuellen Stand abbilden.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass die Studie CLL14 mit einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen Chlorambucil als Komparator im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Obinutuzumab trotz verbleibender Unsicherheiten geeignet ist, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.

Relevante Patientenpopulation

Bei der Zuordnung der Patienten zu den Patientenpopulationen zieht der pharmazeutische Unternehmer den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heran und ordnet Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status der Patientenpopulation c) zu. Diese umfasst insgesamt 258 Patienten, wobei 12 % der Patienten eine 17p-Deletion aufweisen, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Der Stellenwert des IGHV-Mutationsstatus als therapierelevantes Entscheidungskriterium lässt sich derzeit jedoch noch nicht abschließend beurteilen. Entsprechend den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens haben Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status insgesamt eine schlechtere Prognose und ein kürzeres Ansprechen auf Chemo-Immuntherapien als Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Zudem wiesen die Experten darauf hin, dass im deutschen Versorgungskontext der IGHV-Mutationsstatus zunehmend vor Therapiebeginn bestimmt und zunehmend auch als therapierelevantes Entscheidungskriterium herangezogen wird, wobei für Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Status primär Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper empfohlen werden, aber auch FCR oder andere Chemo-Immuntherapien weiterhin als mögliche Therapieoptionen genannt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier jedoch keine ausreichende Begründung vor, weshalb Patienten mit einem unmutierten IGHV-Gen regelhaft keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Zuordnung der Patienten aus der Studie CLL14 zur Patientenpopulation c) durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgte jedoch für die überwiegende Mehrheit der Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens. Somit bleibt unklar, wie viele dieser Patienten auch zu Patientenpopulation b) zugeordnet werden könnten. Die Patientenpopulation, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten, wird durch dieses Vorgehen möglicherweise nicht vollständig abgedeckt. In der Studie CLL14 wurden auch diese Patienten in der Kontrollgruppe mit Chemo-Immuntherapie (Chlorambucil + Obinutuzumab) behandelt. Eine Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus für Patientenpopulation b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer trotz entsprechender Kritik in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vorgelegt.

Aufgrund des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen regelhaften Ausschlusses der Patienten aus Studie CLL14 mit unmutiertem IGHV-Status aus Patientenpopulation b) ergeben sich aus Sicht des G-BA große Unsicherheiten insbesondere bezüglich einer möglichen Verzerrung.

Aus diesen Gründen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aus der Studie CLL14 für die Patientenpopulation b) aus Sicht des G-BA nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab vornehmen zu können.

Die Ergebnisse aus der Studie CLL14 sind nachfolgend dargestellt:

Studie CLL14: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab³

Relevante Teilpopulation: Population 2 (148 Patienten, nicht geeignet für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), IGHV-Status ausschließlich mutiert)

Mortalität

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben /-Mortalität					
	71	n. e. 7 (9,9)	77	n. e. 4 (5,2)	2,20 [0,63; 7,67] 0,207

Morbidität

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt ^b)					
	71	n. e. [n. b; n. b] 9 (12,7)	77	42,9 [40,7; n. b] 25 (32,5)	0,40 [0,18;0,87] 0,017 n.b.
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^c					
Fatigue	67	7,4 [3,8; 20,4] 41 (61,2)	73	7,5 [3,0; 26,3] 44 (60,3)	0,90 [0,57; 1,43] 0,655

(Fortsetzung)

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-39) und dem Addendum (A20-76) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a		
Übelkeit und Erbrechen	67	n. e. [9,0; n. b.] 30 (44,8)	73	n. e. [34,9; n. b.] 27 (37,0)	1,16 [0,67; 2,00] 0,599		
Schmerzen	67	10,3 [4,8; 17,2] 43 (64,2)	73	9,3 [4,7; 23,2] 46 (63,0)	1,09 [0,69; 1,71] 0,717		
Dyspnoe	67	n. e. [25,6; n. b.] 28 (41,8)	73	25,2 [13,1; n. b.] 36 (49,3)	0,71 [0,42; 1,20] 0,190		
Schlaflosigkeit	67	12,6 [4,7; n. b.] 37 (55,2)	73	n. e. [9,5; n. b.] 34 (46,6)	1,38 [0,84; 2,26] 0,203		
Appetitverlust	67	24,3 [10,6; n. b.] 32 (47,8)	73	n. e. [40,5; n. b.] 25 (34,2)	1,53 [0,86; 2,70] 0,145		
Obstipation	67	22,6 [5,7; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [19,8; n. b.] 30 (41,1)	1,21 [0,73; 2,02] 0,453		
Gesundheitszustand ^d (EQ-5D VAS)							
7 Punkte	66	18,2 [5,4; n. b.] 33 (50,0)	73	34,6 [4,9; n. b.] 34 (46,6)	1,01 [0,61; 1,67] 0,960		
10 Punkte	66	22,9 [5,6; n. b.] 32 (48,5)	73	n. e. [5,2; n. b.] 33 (45,2)	1,00 [0,60; 1,66] > 0,999		
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Symptomschwere							
MDASI Total Symptom Severity ^e	68	1,92 (1,79)	-0,51 (0,14)	72	1,31 (1,16)	-0,59 (0,13)	0,08 [-0,24; 0,40] 0,622
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome							
MDASI Symptom Interference ^e	67	2,28 (2,39)	-0,71 (0,21)	72	1,84 (2,44)	-1,08 (0,19)	0,37 [-0,11; 0,86] 0,133

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
globaler Gesundheits- status	67	7,1 [4,9; 35,0] 42 (62,7)	73	7,8 [4,4; n. b.] 42 (57,5)	0,99 [0,63; 1,57] 0,987
körperliche Funktion	67	18,2 [5,6; n. b.] 36 (53,7)	73	n. e. [23,0; n. b.] 32 (43,8)	1,24 [0,74; 2,05] 0,410
Rollenfunktion	67	11,6 [3,6; 35,2] 40 (59,7)	73	18,5 [7,5; n. b.] 41 (56,2)	1,08 [0,68; 1,71] 0,742
kognitive Funktion	67	9,7 [5,7; 29,2] 40 (59,7)	73	12,2 [3,9; n. b.] 41 (56,2)	1,07 [0,66; 1,72] 0,786
emotionale Funktion	67	n. e. [9,0; n. b.] 31 (46,3)	73	n. e. [23,8; n. b.] 27 (37,0)	1,47 [0,84; 2,58] 0,174
soziale Funktion	67	4,9 [3,7; 26,0] 41 (61,2)	73	9,4 [4,8; 36,4] 42 (57,5)	1,09 [0,69; 1,73] 0,698

Nebenwirkungen

Endpunkt	Venetoclax + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	70	0,0 [n. b.; n. b.] 68 (97,1)	77	0,0 [n. b.; n. b.] 77 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	70	15,9 [13,4; 19,3] 34 (48,6)	77	23,4 [14,8; 32,1] 31 (40,3)	1,10 [0,67; 1,83] 0,673
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	70	1,0 [0,3; 2,6] 57 (81,4)	77	1,3 [0,2; 5,6] 59 (76,6)	1,15 [0,79; 1,66] 0,428
Abbruch wegen UEs ^g					
	70	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (14,3)	77	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (15,6)	0,943 [0,41; 2,18] 0,891
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)		17,9 [17,9; 19,3] 7 (10,0)		37,7 [n. b.; n. b.] 1 (1,3)	– ^h 0,008
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus: Dossier zu Venetoclax Modul 4 vom 03.04.2020</p> <p>^c definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte</p> <p>^d Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme) des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>^e Höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Venetoclax + Obinutuzumab</p> <p>^f definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte</p> <p>^g Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>^h keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for</p>					

Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MDASI = Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Venetoclax. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt
- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe a):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

– Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Eine vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation deckt möglicherweise nicht vollständig die Population der Patienten ab, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe c):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine geeigneten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Patientenzahlen basieren auf den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 20. Januar 2020 und lagen bereits bei den Beschlüssen zu Ibrutinib vom 15. Dezember 2016 (Patientenpopulation 1, 2 und 3) sowie vom 21. Juli 2016 (Patientenpopulation 3) zugrunde. Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Venclyxto (Wirkstoff: Venetoclax) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	Alle 28 Tage, an Tag 22-28 von Zyklus 1, an Tag 1-28 von Zyklus 2-12	12 Zyklen	7 - 28	315
Obinutuzumab	Alle 28 Tage an Tag 1+2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 -6	6 Zyklen	1	9
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage an Tag 1, 2 und 3	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6

(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR) ⁴				
Bendamustin	alle 28 Tage an Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1 (Zyklus 1 Tag 0)	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁵				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage jeweils an Tag 1	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Obinutuzumab				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1+2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6	6 Zyklen	1	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁶

⁴ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

⁵ Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 20 mg Woche 2: 50 mg Woche 3: 100 mg Woche 4: 200 mg Woche 5ff: 400 mg	Woche 1: 2 x 10 mg Woche 2: 1 x 50 mg Woche 3: 1 x 100 mg Woche 4: 2 x 100 mg Woche 5ff: 4 x 100 mg	315	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 169 x 100 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁷					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

(Fortsetzung)

⁷ Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-6: ~ 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,12 €	86,12 €	86,12 €	86,12 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	201,81 €	201,81 €	201,81 €	201,81 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	6.035,81 €	6.035,81 €	6.035,81 €	6.035,81 €
Venetoclax 100 mg	14 FTA	782,03 €	1,77 €	0,00 €	780,26 €
Obinutuzumab 1.000 mg	1 IFK	3.401,38 €	1,77 €	0,00 €	3.399,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	365,10 €	1,77 €	17,25 €	346,08 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	134,01 €	1,77 €	67,30 €	64,94 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	79,91 €	1,77 €	8,98 €	69,16 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	532,80 €	1,77 €	25,41 €	505,62 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	115,28 €	1,77 €	5,09 €	108,42 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.627,09 €	1,77 €	0,00 €	5.625,32 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	698,87 €	1,77 €	39,08 €	658,02 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.732,26 €	1,77 €	98,21 €	1.632,28 €

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung oder Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	14,46 € 1,33 € ⁸	6 6	28,92 € 1,33 €
Obinutuzumab	<u>HBV-Test</u> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<u>Prämedikation</u> Kortikosteroid z.B. Dexamethason 20 mg Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	29,56 € ⁹ 14,46 € 1,33 € ⁶	9 9 9	29,56 € 28,92 € 1,33 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

⁸ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁹ Auf Basis eines Festbetrags.

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 3. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. April 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Venetoclax beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. August 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. August 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. September 2020 29. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken