

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

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. April 2017 (BAnz AT 28.06.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Venetoclax wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Venetoclax

Beschluss vom: 15. Juni 2017

In Kraft getreten am: 15. Juni 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Dezember 2016):

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigen.

Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Venetoclax ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

- a) Erwachsene Patienten mit 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 zeigen

Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten für beide Teilanwendungsgebiete:

| | Studie M13-982 | Studie M14-032 |
|--|--|--|
| | Venetoclax (N = 158) | Venetoclax (N = 64) |
| Endpunktkategorie Endpunkt | Anteil in % nach 24 Monaten (95%-KI) | Anteil in % nach 12 Monaten (95%-KI) |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | 71,6 (62,8; 78,7) | 90,2 (79,3; 95,5) |
| | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95%-KI) | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95%-KI) |
| Morbidität | | |
| Progressionsfreies Überleben ^a | 27,2 (21,9; n. e.) | n. e. |
| | Veränderung zu Baseline MW (95%-KI) | Veränderung zu Baseline MW (95%-KI) |
| EQ-5D-VAS (Skala: 0-100) ^b | | |
| Woche 12 | 6,9 (3,4; 10,3) ^c | - |
| Woche 24 | 6,9 (2,6; 11,1) ^c | - |
| Woche 36 | 7,1 (3,1; 11,1) ^c | 13,1 (6,6; 19,5) ^d |
| Woche 48 | - | 11,3 (5,0; 17,6) ^d |
| Woche 60 | 9,6 (5,1; 14,2) ^c | - |
| Woche 72 | 9,7 (4,6; 14,7) ^c | - |
| MDASI | | |
| <i>Schwere der Symptome (Skala 0-10)^e</i> | | |
| Woche 12 | -0,4 (-0,6; -0,2) ^f | - ^g |
| Woche 24 | -0,3 (-0,5; 0,0) ^f | |
| Woche 36 | -0,4 (-0,6; -0,1) ^f | |
| Woche 48 | -0,3 (-0,5; -0,1) ^f | |
| Woche 60 | -0,4 (-0,7; -0,1) ^f | |
| Woche 72 | -0,4 (-0,7; -0,1) ^f | |
| Woche 84 | -0,4 (-0,7; -0,1) ^f | |
| <i>Ausmaß der Beeinträchtigung auf das tägliche Leben (Skala 0-10)^h</i> | | |
| Woche 12 | -0,8 (-1,2; -0,4) ⁱ | - ^g |
| Woche 24 | -0,6 (-1,0; -0,1) ⁱ | |
| Woche 36 | -0,8 (-1,3; -0,3) ⁱ | |
| Woche 48 | -0,8 (-1,2; -0,3) ⁱ | |
| Woche 60 | -0,9 (-1,3; -0,4) ⁱ | |

| | Studie M13-982 | Studie M14-032 |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Woche 72 | -0,7 (-1,3; -0,2) ⁱ | |
| Woche 84 | -0,9 (-1,5; -0,3) ⁱ | |
| Lebensqualität | | |
| EORTC QLQ-C30 | | |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (Skala 0–100)^j</i> | | |
| Woche 12 | 8,1 (3,6; 12,6) ^k | - |
| Woche 24 | 8,6 (3,8; 13,5) ^k | - |
| Woche 36 | 9,6 (4,4; 14,7) ^k | 12,4 (3,5; 21,3) ^l |
| Woche 48 | - | 6,8 (-1,7; 15,3) ^l |
| Woche 60 | 13,1 (8,3; 18,0) ^k | 8,8 (-3,7; 21,3) ^l |
| Woche 72 | 12,1 (6,9; 17,3) ^k | - |
| | Anzahl n (%) | Anzahl n (%) |
| Nebenwirkungen | | |
| UE mit CTCAE ≥ 3 | 119 (75,3) | 53 (82,8) |
| SUE | 91 (57,6) | 34 (53,1) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 37 (23,4) | 6 (9,4) |
| UE, das zum Tod führte | 19 (12,0) | 4 (6,3) |
| Tumorlyse-Syndrom ^m | 8 (5,1) | 1 (1,6) |
| Neutropenie ⁿ | 72 (45,6) | 38 (59,4) |
| Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen ^o | 121 (76,6) | 39 (60,9) |
| Sekundäres Malignom mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hautkrebs (Plattenepithel- und Basalzell-Hautkrebs) ^p | 41 ^q (25,9) | 12 (18,8) |

| | Studie M13-982 | Studie M14-032 |
|--------------|--|----------------|
| ^a | Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. | |
| ^b | Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand. | |
| ^c | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 143; Woche 12: 120; Woche 24: 108; Woche 36: 104; Woche 60: 86; Woche 72: 68. | |
| ^d | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 57; Woche 36: 43; Woche 48: 33. | |
| ^e | Höhere Werte bedeuten schwerere Symptome. | |
| ^f | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 146; Woche 12: 121; Woche 24: 113; Woche 36: 106; Woche 48: 97; Woche 60: 90; Woche 72: 70; Woche 84: 58. | |
| ^g | Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben. | |
| ^h | Höhere Werte bedeuten ein höheres Maß der Beeinträchtigung. | |
| ⁱ | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 145; Woche 12: 119; Woche 24: 112; Woche 36: 103; Woche 48: 100; Woche 60: 91; Woche 72: 71; Woche 84: 58. | |
| ^j | Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. | |
| ^k | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten zu: Baseline: 138; Woche 12: 111; Woche 24: 107; Woche 36: 102; Woche 60: 87; Woche 72: 68. | |
| ^l | Anzahl Patienten, die den Fragebogen ausfüllten: Baseline: 57; Woche 36: 43; Woche 48: 33; Woche 60: 19. | |
| ^m | Definiert als: „SMQ – Tumor Lysis Syndrome (Narrow)“. | |
| ⁿ | Definiert als: „PT – ‚Neutropenia‘, ‚Neutrophil Count Decreased‘, ‚Febrile Neutropenia‘, ‚Agranulocytosis‘, ‚Neutropenic Infection‘ and ‚Neutropenic Sepsis‘“. | |
| ^o | Definiert als: „System Organ Class of ‚Infections and Infestations‘“. | |
| ^p | Definiert als: „SMQ – ‚Malignant Tumours‘ (Narrow) and ‚Myelodysplastic Syndromes‘ (Narrow)“. Eine Progression der Grunderkrankung wird auch als Ereignis bewertet. | |
| ^q | 15 der 41 Patienten wiesen eine Richter-Transformation auf. | |

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

a) Erwachsene Patienten mit 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

ca. 200 bis 540 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

ca. 100 bis 160 Patienten

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: 8. Mai 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004106/WC500218800.pdf

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

Venetoclax kann zu einem Tumorlysesyndrom (TLS) führen. Vor Einleitung der Behandlung muss daher eine radiologische Beurteilung der Tumorlast erfolgen. Bei für ein TLS suszeptiblen Patienten sind eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung und gegebenenfalls eine intensivere Betreuung erforderlich.

Patienten, die aufgrund inadäquater Blutgerinnung, relevanter kardiovaskulärer Erkrankung oder aktiver Infektion für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten, bei denen aufgrund einer Kontraindikation gegen einen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor eine Therapie mit Venetoclax erwogen wird, muss daher zuvor eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit 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
und
- b) Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------|----------------------------------|
| Venetoclax | 96 831,54 € ¹ |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Unter Berücksichtigung der initialen 5-wöchigen Aufdosierung, die bei Anwendung über ein Jahr hinaus für die Folgejahre entfällt. Jahrestherapiekosten in den Folgejahren: 101 648,59 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2022 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben