



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)

Vom 16. Mai 2019

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®) laut Zulassung vom 5. Dezember 2016	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	9
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
	2.4 Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

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

Das Arzneimittel Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet

„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 zeigten.

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.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Venetoclax auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Aufgrund der Zulassung für weitere Anwendungsgebiete wurde der Orphan-Status für das Arzneimittel Venclyxto® aufgehoben, infolge dessen der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 9. November 2018 aufgefordert wurde, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2018, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Venetoclax eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 vorgetragenen Stellungnahmen 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®) laut Fachinformation (Stand: Dezember 2018)

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet 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 zeigen, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

- b) Erwachsene Patienten mit CLL, 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

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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. Zur Behandlung der CLL sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Ibrutinib (als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Idelalisib (in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab), Venetoclax, Obinutuzumab, Ofatumumab, Rituximab (in Kombination mit einer Chemotherapie), Prednisolon und Prednison zugelassen. Ofatumumab ist in Deutschland jedoch nicht mehr verkehrsfähig.

Da die CLL zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zählt, sind auch die Wirkstoffe Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich zugelassen.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Diese kommt jedoch nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage und kann nicht zu den Standardtherapien für einen Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet gezählt werden. Vorliegend wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

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

- Idelalisib: Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017
- Ibrutinib: Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017
- Venetoclax: Beschluss vom 15. Juni 2017 (wird durch den vorliegenden Beschluss ersetzt)
- Obinutuzumab: Beschluss vom 5. Februar 2015

zu 4.

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

Bezugnehmend auf die Formulierung des Anwendungsgebiets wird vorausgesetzt, dass die Patienten nur für einen der zwei Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi: Idelalisib oder Ibrutinib) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sprechen deutlich schlechter auf eine Chemo-Immuntherapie an, eine Remission ist meist nur von kurzer Dauer. Daher wird für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Chemo-Immuntherapie nicht als eine regelhaft geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Vom Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, die für einen der beiden BCRi nicht geeignet sind und nicht vorbehandelt sind, als auch Patienten, die vorbehandelt sind und ein Therapieversagen aufweisen.

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation liegen mehrere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Für den Wirkstoff Ibrutinib wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind, festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016).

Für Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurde gegenüber Best-Supportive-Care für Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017).

Mit Beschluss vom 16. März 2017 wurde Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind, kein Zusatznutzen attestiert.

Leitlinien empfehlen in der vorliegenden Therapiesituation eine Behandlung mit Ibrutinib oder auch Idelalisib in Kombination mit Rituximab, letzteres jedoch nur, wenn keine anderen Therapieoptionen geeignet sind.

Nach dem Versagen von Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab gibt es keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, 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

Laut Leitlinien kann für Patienten, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ein Therapieversagen auftrat, der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi empfohlen werden.

Es existiert jedoch keine hochwertige Evidenz für den Nutzen eines Therapiewechsels auf den jeweils anderen B-Zell-Rezeptor-Inhibitor. Gleichwohl wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.

Für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wurde für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab in der Nutzenbewertung festgestellt (Beschluss vom 16. März 2017). Allerdings ist für Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, eine Re-Therapie mit einer Chemo-Immuntherapie im Anschluss an eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs in der Regel nicht angezeigt, weshalb sich der Zusatznutzen nicht ohne weiteres auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen lässt.

Laut Beschluss vom 16. März 2017 liegt für Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab für die Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, kein Zusatznutzen vor.

Zusammengefasst sind daher die Kombinationen Ibrutinib und Bendamustin und Rituximab sowie Idelalisib und Ofatumumab derzeit keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

Für beide Teilanwendungsgebiete wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass nur behandlungsbedürftige Patienten (bspw. mit Stadium C nach Binet) umfasst sind.

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 Rituximab wie folgt bewertet:

- 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse entsprechender Teilpopulationen der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 herangezogen.

Die pivotalen Studie M13-982 ist eine einarmige, nicht kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion aufwiesen. Untersucht wurden insgesamt 158 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, zu einem geringen Anteil auch Patienten ohne vorherige CLL-Behandlung. Die Studie wurde an insgesamt 40 Zentren in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt.

Der Einschluss der Patienten erfolgte in zwei Phasen, zunächst im Rahmen der Hauptkohorte, später ergänzt durch eine Sicherheitskohorte. Nach einer initialen Aufdosierung wurden die Patienten mit kontinuierlich 400 mg Venetoclax einmal täglich behandelt. Die Aufdosierungsphase der 107 Patienten in der Hauptkohorte betrug 4 Wochen; allein für die 51 Patienten der später eingeschlossenen Sicherheitskohorte erfolgte die Aufdosierung gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten 5-wöchigen Schema. Die Verlängerung der Aufdosierungsphase wurde maßgeblich mit dem Ziel eingeführt, das Risiko für ein Tumorlysesyndrom zu minimieren. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien bestanden zwischen der Hauptkohorte und der Sicherheitskohorte ansonsten nicht.

Primärer Studienendpunkt war die Gesamtansprechrate nach Kriterien der iwCLL-Arbeitsgruppe des National Cancer Instituts². Neben weiteren Endpunkten des Therapieansprechens wurden das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), der Anteil an Patienten mit allogener Stammzelltransplantation sowie unerwünschte Ereignisse als sekundäre Endpunkte erhoben. Die minimale Resterkrankung (MRD), Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten, erhoben mittels der Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) und des patientenberichteten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Verbindung mit dem Zusatzmodul CLL16, wurden darüber hinaus erhoben.

In der zweiarmigen, nicht kontrollierten, supportiven Phase-II-Studie M14-032 wurden US-amerikanische CLL-Patienten an mehreren Zentren nach Vortherapie mit einem B-Zellrezeptor-Inhibitor (91 Patienten nach Ibrutinib-Therapie und 36 Patienten nach Idelalisib-Therapie) untersucht. Die Patienten wurden unabhängig vom Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eingeschlossen. Die Studienpatienten wurden fachinformationskonform einschleichend aufdosiert und schließlich mit 400 mg Venetoclax

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):5446-56.

täglich weiterbehandelt. Erhoben wurden auch in dieser Studie Endpunkte des Ansprechens, das Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse sowie Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität mittels entsprechender Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-CLL16.

Als relevante Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung definiert der pharmazeutische Unternehmer dabei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die sowohl in der Aufdosierungsphase als auch im weiteren Studienverlauf der Fachinformation entsprechend dosiert wurden. Für die Studie M14-032 trifft dies auf mehr als 80 % der Patienten zu, weshalb hilfsweise die Gesamtstudienpopulation herangezogen wurde. Für die Studie M13-982 bildete der pharmazeutische Unternehmer hingegen eine Subpopulation, die Venetoclax zulassungskonform erhalten hat, da dies nur für einen geringeren Anteil zutreffend war. Insgesamt werden ausgehend von beiden Studien Ergebnisse zu 131 Patienten dargestellt.

Einzelne Ergebnisse dieses Patientenpools stellt der pharmazeutische Unternehmer in der Zusammenfassung beschreibend Ergebnissen aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber.

Auf Grundlage des vorliegenden, nicht adjustierten historischen Vergleichs können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von erwachsenen 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, getroffen werden. Der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ist nicht belegt.

Selbst unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen und insbesondere der Größe der beschriebenen Behandlungseffekte im historischen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Unterschiede maßgeblich auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind, beispielsweise aufgrund relevanter Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Populationen.

Für die vorliegenden Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation von Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation b hat der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse entsprechender Patienten der Studie M14-032 herangezogen.

Für diese Fragestellung ist nur der Teil der Patienten aus Studie M14-032 relevant, der keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweist; aus Studie M13-982 sind hierbei keine Patienten zu berücksichtigen, da nur Patienten mit 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgehend von der Gesamtstudienpopulation von M14-032 gebildete Teilpopulation umfasst lediglich 14 Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt selektiv Ergebnissen der identifizierten, sehr kleinen Teilpopulation aus Studie M14-032 Ergebnissen von Patienten aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17, NCT01105247, NCT01109069) gegenüber. Dabei handelt es sich um einen nicht adjustierten historischen Vergleich.

Dieses Vorgehen ist im vorliegenden Fall insgesamt nicht geeignet vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Aussagen dazu, inwieweit das Gesamtüberleben unter Behandlung mit Venetoclax in ähnlicher Größenordnung wie unter Behandlung mit Ibrutinib liegt, sind auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht valide möglich.

Insgesamt ist der Zusatznutzen für 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 belegt.

Für die vorliegenden Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, kann unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation dieser Patienten eine Behandlung mit Venetoclax gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung jedoch in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Bewertung von Venclyxto® mit dem Wirkstoff Venetoclax nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status in folgendem Anwendungsgebiet:

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet 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.“

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- 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
- 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

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination Rituximab oder Best-Supportive-Care festgelegt. Letzteres nur für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem BCRi.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse von Teilpopulationen aus den nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Teilpopulation a) nicht belegt.

Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Patientengruppe b) ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der nicht vergleichenden Studie M14-032 heran und stellt diese zusätzlich nicht adjustiert Ergebnissen aus Studien gegenüber, in denen Ibrutinib untersucht wurde.

Die vorgelegten Nachweise sind aufgrund der geringen Aussagekraft insgesamt nicht geeignet, den Zusatznutzen von Venetoclax zu bewerten. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientengruppe b) nicht belegt.

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind dem vorangegangenen Beschluss zu Venetoclax in der bewertungsgegenständlichen Indikation entnommen. Die hier herangezogenen Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Anteilswerte zur Unterteilung in die Teilpopulationen mit und ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation, sowie die Anteilswerte bezüglich der Patienten, die für BCRi geeignet sind oder nicht, ist als unsicher einzuschätzen.

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: 2. April 2019):

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

Patienten, die aufgrund relevanter kardiovaskulärer Erkrankung für die Behandlung mit einem B-Zell-Rezeptor-Inhibitor ungeeignet sind, wurden in der Studie M13-982 nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

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, 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

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

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.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Venetoclax	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Idelalisib + Rituximab ³				
Idelalisib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Rituximab	einmalig zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC) ⁴				
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

³ Dosierung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab gemäß dem in der Fachinformation abgebildeten Schema in der Studie GS-US-312-0116.

⁴ Bei einem Vergleich gegenüber BSC auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Venetoclax ⁵	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	365	14 x 10 mg 7 x 50 mg 1 369 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	3 x 140 mg	365	1 095 x 140 mg
Idelalisib + Rituximab					
Idelalisib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2-8: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2-8: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2-8: 2 x 500 mg	8	3 x 100 mg 15 x 500 mg
Best-Supportive-Care (BSC)					
BSC	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>DFL: Durchstechflasche; TBL: Tablette</i>					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venetoclax	10 mg, 14 TBL	94,36 €	1,77 €	-	92,59 €
	50 mg, 7 TBL	219,40 €	1,77 €	-	217,63 €

⁵ Berechnung für das erste Behandlungsjahr. Im Folgejahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1 460 Tabletten á 100 mg.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	100 mg, 112 TBL	6.523,13 €	1,77 €	-	6.521,36 €
Rituximab	100 mg, 2 DFL	716,88 €	1,77 €	39,08 €	676,03 €
	500 mg, 1 DFL	1.777,00 €	1,77 €	98,21 €	1.677,02 €
Ibrutinib	140 mg, 120 TBL	8.516,41 €	1,77 €	-	8.514,64 €
Idelalisib	150 mg, 60 TBL	4.534,74 €	1,77 €	255,71 €	4.277,26 €
<i>DFL: Durchstechflasche; TBL: Tablette</i>					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

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	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ⁶ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ⁷		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,76 €	8	29,52 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	1,36 € ⁸	8	1,36 €

Sonstige GKV-Leistungen:

⁶ GOP-Ziffer 32781.

⁷ GOP-Ziffer 32614.

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.

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: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2017, eingegangen am 21. Dezember 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2018 statt.

Am 22. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. November 2018 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 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2019 29. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken