

IQWiG-Berichte – Nr. 730

**Venetoclax  
(chronische lymphatische  
Leukämie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-82  
Version: 1.0  
Stand: 27.02.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.11.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-82

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Charlotte Guddat
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Venetoclax, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung

**Keywords:** Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>10</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>11</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	11
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	12
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	13
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	13
2.7.3.2 Studienpool .....	14
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B) .....	15
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	15
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B) .....	15
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	15
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	15
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	15
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	15

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	16
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	16
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	16
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	16
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	17
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>18</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	18
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>19</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	20
3.2.2	Verbrauch .....	20
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile .....	22
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>30</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>33</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax .....	4
Tabelle 3: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax .....	6
Tabelle 5: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 6: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	25
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs
BSC	Best supportive Care
CLL	chronische lymphatische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.11.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.11.2018 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer 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, oder
- ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.  c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

Der pU bewertet den Zusatznutzen von Venetoclax unter Berücksichtigung der Ergebnisse der nicht kontrollierten Zulassungsstudien M13-982 und M14-032. Da der pU keine Ergebnisse zu Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Daraus ergibt sich für keine der beiden Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax.

Tabelle 3: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.  
c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Venetoclax festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer 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, oder
- ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.  
c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax (Stand zum 14.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax (letzte Suche am 12.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 14.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax (letzte Suche am 11.12.2018)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), weder für Fragestellung 1 (Erwachsene mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation) noch für Fragestellung 2 (Erwachsene ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation).

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevanten RCTs. Für die Ableitung eines Zusatznutzens legt der pU unter den weiteren Untersuchungen (Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3) jedoch 2 nicht kontrollierte Venetoclax-Studien vor (M13-982 [3-9] und M14-032 [10-13]).

Der pU legt keine geeigneten Studien vor, die einen Vergleich von Venetoclax mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Ableitung eines Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich. Die Studien M13-982 und M14-032 sowie das Vorgehen des pU werden ergänzend im Folgenden beschrieben.

#### **Studie M13-982**

Bei der Studie M13-98 handelt es sich um eine multizentrische, nicht kontrollierte und offene Phase-II-Studie, die derzeit laufend ist. Diese Studie lag der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Venetoclax als pivotale Studie zugrunde. In die Studie wurden insgesamt 158 erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL oder ohne vorherige gegen CLL gerichtete Behandlung eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine 17p-Deletion auf. Nach einer 4- oder 5-wöchigen Aufdosierungsphase von Venetoclax wurde zulassungskonform [14] 400 mg Venetoclax täglich für maximal 2 Jahre verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage.

#### **Studie M14-032**

Die Studie M14-032 ist eine 2-armige multizentrische, nicht kontrollierte und offene Phase-II-Studie, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde und als supportive Studie bei der Zulassung von Venetoclax diente. In die Studie wurden unabhängig vom 17p-Deletions- oder TP53-Mutationsstatus 127 erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die

rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Ibrutinib (Arm A) oder Idelalisib (Arm B) waren. Nach einer 5-wöchigen Aufdosierungsphase von Venetoclax erfolgte die weitere Gabe für maximal 2 Jahre. Die Studie ist derzeit laufend. Primäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate und unerwünschte Ereignisse (UE).

### **Vorgehen des pU**

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils Teilpopulationen aus den beiden Studien M13-982 und M14-032 heran.

Für Fragestellung 1 berücksichtigt der pU dabei aus beiden Studien jeweils die Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Er gibt an, dass die Anwendung von Venetoclax sowohl in der Aufdosierungsphase als auch im weiteren Studienverlauf der Fachinformation entsprechen sollte. Da eine zulassungskonforme Gabe von Venetoclax in der Studie M14-032 bei mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation gegeben war, hat der pU die Patientenpopulation bezüglich der Intervention nicht weiter eingeschränkt. In der Studie M13-982 erfolgte eine zulassungskonforme Gabe von Venetoclax bei weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten, sodass der pU aus dieser Studie nur Patientinnen und Patienten betrachtet, die Venetoclax zulassungskonform erhalten hatten. Die vom pU gebildete Teilpopulation umfasst 131 Patientinnen und Patienten aus beiden Studien.

Für Fragestellung 2 betrachtet der pU nur die Studie M14-032, da in der Studie M13-982 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Aus der Studie M14-032 zieht der pU die Daten der Patientinnen und Patienten heran, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen. Als weiteres Kriterium gibt er zusätzlich eine Venetoclax-Dosierung entsprechend Zulassung an. Die vom pU gebildete Teilpopulation umfasst 14 Patientinnen und Patienten.

Der pU legt die Ergebnisse für Venetoclax zu den aus seiner Sicht relevanten Endpunkten für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Für das Gesamtüberleben stellt der pU beispielsweise die Ergebnisse zusätzlich den Ergebnissen eines aus seiner Sicht ähnlichen Patientenkollektivs aus verschiedenen Ibrutinib-Studien (RESONATE-17 [NCT01744691], NCT01105247, NCT01109069 [15-17]) gegenüber. Nach Einschätzung des pU deuten diese auf ein vergleichbares Ergebnis für das Überleben hin.

Beide Studien ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht herangezogen.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der beiden nicht kontrollierten Venetoclax-Studien M13-982 und M14-032 einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher weder für Patientinnen und Patienten mit CLL belegt, 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, noch für Patientinnen und Patienten, 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.

Diese Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.



Tabelle 5: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.  
c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Venetoclax festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

### 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1**

Für Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten, nennt der pU, mit dem G-BA übereinstimmend, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care

Der pU weist zudem darauf hin, dass gemäß der Festlegung des G-BA Best supportive Care nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat. Hierzu merkt der pU an, dass verschiedene Quellen [18-20] für Patientinnen und Patienten mit Versagen auf eine vorangehende Therapie mit einem Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs empfehlen würden. Da der pU für die vorliegende Fragestellung lediglich nicht kontrollierte Studien mit Venetoclax identifiziert, hat dies keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung und wird daher nicht weiter kommentiert.

#### **Fragestellung 2**

Für Erwachsene mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat, nennt der pU die folgende Vergleichstherapie:

- Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care

Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU merkt jedoch mit Verweis auf eine Leitlinie [21] an, dass Best supportive Care ausschließlich eine Option für Patientinnen und Patienten darstelle, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keine andere Therapiemöglichkeit erhalten könnten. Aus Sicht des pU stellt Best supportive Care daher für Patientinnen und Patienten, für die eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommt, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar. Da der pU für die vorliegende Fragestellung lediglich nicht kontrollierte Studien mit Venetoclax identifiziert, wird die Einschätzung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter kommentiert.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zur Behandlung der CLL,

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder ein Therapieversagen zeigten
- ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Gemäß den Angaben des pU soll die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen vorgenommen werden.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht. Allerdings nimmt der pU ergänzende Einschätzungen zur Bedeutung einer Behandlung mit Best supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zielpopulationen beider Fragestellungen vor. Eine Erläuterung ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Darüber hinaus plant der pU – in Ermangelung von RCTs mit Venetoclax im Anwendungsgebiet – eine Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien durchzuführen. Für die vom pU identifizierten Studien wird daher geprüft, inwieweit diese geeignet sind, die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu beantworten.

#### **Einschlusskriterien**

Der pU definiert Einschlusskriterien für RCTs zu Venetoclax im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und für nicht randomisierte Studien zu Venetoclax. Die Einschlusskriterien des pU sind sachgerecht. Anmerkungen zur Wahl der Vergleichstherapie des pU sind Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Unter dem Kriterium Studientyp gibt der pU an, für Venetoclax nach RCTs sowie nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (mit aktivem Komparator oder Placebo) und nicht kontrollierten Studien zu recherchieren.

Für RCTs legt der pU jedoch keine Einschlusskriterien für Studien mit Venetoclax im Vergleich zu anderen Komparatoren als der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, beispielsweise um

beim Fehlen von direkt vergleichenden RCTs von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Für die nicht kontrollierten Studien beziehen sich die Einschlusskriterien ebenfalls nur auf Studien mit Venetoclax. Da der pU in Ermangelung direkt vergleichender Studien anstrebt, die Nutzenbewertung auf Basis nicht kontrollierter Venetoclax-Studien durchzuführen, hätte er Einschlusskriterien für nicht vergleichende Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie definieren und entsprechend eine Informationsbeschaffung nach solchen Studien durchführen müssen.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register

und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Die Informationsbeschaffung des pU für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert.

### **Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Venetoclax gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs sowie weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für die weiteren Untersuchungen relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Der pU selektiert das Rechercheergebnis für die weiteren Untersuchungen nach nicht vergleichenden Studien für Venetoclax und stellt die Ergebnisse dar. Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich nicht vergleichende Studien zu Venetoclax (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

#### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax bei Erwachsenen mit oder ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation zur Behandlung der CLL umfasst die beiden nicht kontrollierten Zulassungsstudien M13-982 [3-9] und M14-032 [10-13]. Informationen zu diesen beiden Studien sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Da beide Studien keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax herangezogen.

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax herangezogen.

#### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)**

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe die Abschnitte 2.3 und 2.7.3.2). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)**

##### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 B auf die beiden von ihm eingeschlossenen nicht kontrollierten Studien M13-982 und M14-032. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

##### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.4.2, zunächst den bisherigen, nicht mehr gültigen Orphan Drug-Status von Venetoclax.

Seine Bewertung zum Zusatznutzen von Venetoclax stützt der pU auf Teilpopulationen der 2 nicht kontrollierten Venetoclax-Studien M13-982 und M14-032. Da für beide Fragestellungen als beste verfügbare Evidenz Studien der Evidenzstufe IV vorliegen, leitet der pU für die Ergebnisse Aussagen ab, die er jeweils als Anhaltspunkt wertet.

Der pU weist darauf hin, dass vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ein Zusatznutzen für Venetoclax für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL mit als auch ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation (weitere Charakterisierung gemäß Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung) vorliegt. Dieser ist aus Sicht des pU jeweils als nicht quantifizierbar einzustufen, da die von ihm betrachteten Studien keinen Vergleich gegen einen aktiven Komparator beinhalten.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Daher kann für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Venetoclax eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Der pU führt aus, dass RCTs oder nicht randomisierte vergleichende Studien nicht identifiziert worden seien und die beiden nicht kontrollierten Zulassungsstudien M13-982 und M14-032 somit die beste verfügbare Evidenz darstellten. Zudem hebt der pU den hohen therapeutischen Bedarf sowie die aus seiner Sicht anhand der derzeitigen Datenlage nachgewiesene hohe Wirksamkeit der CLL-Behandlung mit Venetoclax hervor. Weitere Begründungen legt der pU nicht vor.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf Venetoclax in der Monotherapie. Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation [14]. Venetoclax wird als Monotherapie angewendet

- bei Erwachsenen mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten oder
- bei Erwachsenen mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass weiterhin ein hoher Bedarf an verträglichen und wirksamen Optionen zur Behandlung der CLL besteht. Er betont den therapeutischen Bedarf für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko (17p-Deletion oder TP53-Mutation) und für diejenigen, die die verfügbaren Therapien aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und weiteren Kontraindikationen nicht vertragen.

Als Anforderungen an neue Behandlungsoptionen nennt er unter anderem eine schnelle Wirksamkeit und das Erreichen einer langen Remissionsdauer.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU verweist auf den Beschluss des G-BA zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 und die darin enthaltenen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [22]. Der Beschluss bezieht sich ebenfalls auf eine Monotherapie mit Venetoclax und beinhaltet die gleiche Charakterisierung der Zielpopulation. Dementsprechend geht der pU von der folgenden Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation aus:

- 200 bis 540 Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten

- 100 bis 160 Erwachsene mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus dem Beschluss zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 heranzieht [22]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben wurde [23], sind die Angaben jedoch weiterhin als unsicher einzuschätzen, insbesondere wegen der angesetzten unsicheren Anteilswerte für das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien und für die Eignung einer Therapie mit einem BCRi sowie wegen der angesetzten Ansprechraten.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht für die kommenden Jahre von gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzraten aus und prognostiziert auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [24] eine relativ konstante Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2023.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aus der Festlegung des G-BA ergibt sich für Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, als zweckmäßige Vergleichstherapie

- Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC (BSC nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat).

Für Erwachsene mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC.

Als BSC wird jeweils diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Jahrestherapiekosten der für die beiden Patientengruppen relevanten Behandlungsoptionen stellt der pU gemeinsam dar, weil es sich um identische Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt. Aus diesem Grund erfolgt auch eine gemeinsame Bewertung.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU entsprechen den Fachinformationen [14,25,26].

Für Venetoclax und Ibrutinib geht der pU von einer kontinuierlichen Einnahme (jeweils 1-mal täglich) aus. Die Angabe von 365 Behandlungstagen ist nachvollziehbar, weil den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer zu entnehmen ist [14,25]. 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.

Bei der Kombinationstherapie Idelalisib + Rituximab rechnet der pU auf Grundlage der Annahme einer kontinuierlichen Einnahme von Idelalisib (2-mal täglich). Er setzt für Idelalisib korrekt 365 Behandlungstage an, weil in der Fachinformation ebenfalls keine maximale Therapiedauer angegeben ist [26].

Für Rituximab geht der pU von 8 Zyklen aus, was den Studienangaben zu Idelalisib + Rituximab in der Fachinformation von Idelalisib entspricht [26]. Er geht für Rituximab von 8 Behandlungstagen aus. Die Angaben des pU zur Kombinationstherapie beziehen sich damit auf das 1. Behandlungsjahr, weil in den Folgejahren keine Gabe von Rituximab mehr erfolgt.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU entsprechen den Fachinformationen [14,25,26].

Bei Venetoclax berücksichtigt der pU die 5-wöchige Aufdosierung bei Therapiebeginn entsprechend dem in der Fachinformation enthaltenen Schema (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg und 400 mg täglich über jeweils 7 Tage) und geht anschließend von der empfohlenen Dosis von 400 mg 1-mal täglich aus [14]. Daher stellen die Angaben des pU den Verbrauch im 1. Behandlungsjahr dar. In den Folgejahren erhöht sich der Verbrauch auf kontinuierlich 400 mg pro Tag.

Der pU berücksichtigt bei Venetoclax die für die Aufdosierung verfügbaren Wirkstärken beziehungsweise Packungsgrößen. Ab dem 1. Tag mit einer Dosis von 400 mg während der

Aufdosierung setzt er die größte verfügbare Packung an (112 Filmtabletten mit 100 mg Wirkstärke). Dies ist bei Berücksichtigung der Aufdosierung nachvollziehbar, auch wenn sich bei früherem Einsatz der größten verfügbaren Packung (ab dem 1. Tag mit einer Dosis von 100 mg während der Aufdosierung) marginal geringere Kosten ergeben.

In Übereinstimmung mit der Fachinformation geht der pU bei Ibrutinib von einem täglichen Verbrauch von 420 mg aus [25].

Für Idelalisib nimmt der pU in der Kombinationstherapie entsprechend der Fachinformation eine tägliche Dosis von 2-mal 150 mg an [26].

Bei Rituximab hängt die Dosierung von der Körperoberfläche (KOF) ab. Die Angaben des pU (Zyklus 1: 375 mg/m<sup>2</sup> KOF, ab Zyklus 2: 500 mg/m<sup>2</sup> KOF) entsprechen ebenfalls der Fachinformation von Idelalisib [26]. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [27]. Aktuelle Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 weisen geringfügig höhere Angaben für die durchschnittlichen Körpermaße auf [28]. Aufgrund des zu berücksichtigenden Verwurfs ist damit jedoch keine Abweichung hinsichtlich des Verbrauchs pro Behandlungstag verbunden. Für den Verbrauch von Rituximab pro Behandlungstag setzt der pU die Wirkstärken an, die zu einer Minimierung des Verwurfs führen:

- Zyklus 1: 4 Packungen mit je 2 Durchstechflaschen à 100 mg Wirkstoff
- folgende Zyklen: jeweils 2 Packungen mit je 1 Durchstechflasche à 500 mg Wirkstoff

Dies stellt auch das wirtschaftlichste Vorgehen dar. Ein alternatives Vorgehen, bei dem im 1. Zyklus eine geringere Anzahl von Durchstechflaschen erforderlich ist (1 Packung mit 1 Durchstechflasche à 500 mg Wirkstoff und 2 Packungen mit je 2 Durchstechflaschen à 100 mg Wirkstoff), ist mit geringfügig höheren Kosten für das Arzneimittel verbunden.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2018 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies betrifft beispielsweise die Abrechnung der Infusionstherapie mit Rituximab gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab, die Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie bei Idelalisib, aber auch die Überprüfung verschiedener Laborparameter (z. B. laborchemische Blutuntersuchungen bei Venetoclax oder Serumkreatininspiegel bei Ibrutinib). Der pU begründet dieses Vorgehen mit früheren Beschlüssen des G-BA [29,30].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe gibt der pU für Rituximab im 1. Jahr der Kombinationstherapie korrekt an.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise pro Patient findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.3. Mit Ausnahme der Angabe zu Idelalisib + Rituximab (Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe) beinhalten die Jahrestherapiekosten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die Arzneimittelkosten von Venetoclax berücksichtigt der pU die Aufdosierung bei Therapiebeginn. Seine Angaben liegen für das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung. Für die Folgejahre ergäben sich höhere Arzneimittelkosten aufgrund eines höheren täglichen Verbrauchs.

Die vom pU für Ibrutinib berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Idelalisib + Rituximab sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Dies gilt auch für die Kosten gemäß Hilfstaxe von Rituximab. In den Folgejahren ist von geringeren Kosten auszugehen, weil keine Anwendung von Rituximab mehr stattfindet.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Venetoclax sowie deren Entwicklung schwer vorherzusagen sind. Er begründet dies damit, dass dafür vielfältige Einflussfaktoren zu berücksichtigen sind und keine belastbaren Daten vorliegen. Er äußert sich an dieser Stelle zum Beispiel nicht zu Patientengruppen, die aufgrund von Kontraindikationen nicht mit Venetoclax behandelt werden sollten. Dennoch sei davon auszugehen, dass sich die Jahrestherapiekosten für die GKV aufgrund der Versorgungsanteile verringern.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus dem Beschluss zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 heranzieht [22]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben wurde, sind die Angaben jedoch weiterhin als unsicher einzuschätzen [23].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Venetoclax liegen für das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung. Für die Folgejahre ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.

Die vom pU für Ibrutinib berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Idelalisib + Rituximab sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Dies gilt auch für die Kosten gemäß Hilfstaxe von Rituximab. In den Folgejahren ist von

geringeren Kosten auszugehen, weil keine Anwendung von Rituximab mehr stattfindet. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Venetoclax ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen:

- Venetoclax in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.
- Venetoclax 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat <sup>b</sup>	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.  
c: Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Venetoclax	Erwachsene mit CLL, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</li> </ul>	200–540	Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Angaben aus dem Beschluss zu Venetoclax aus dem Jahr 2017 heranzieht [22]. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung beschrieben wurde, sind die Angaben jedoch weiterhin als unsicher einzuschätzen [23].
	Erwachsene mit CLL, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</li> </ul>	100–160	
<p>a: Angabe des pU  BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar	
Venetoclax	Erwachsene mit CLL, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten oder</li> <li>▪ keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</li> </ul>	80 068,41 <sup>b</sup>	<p>Die Arzneimittelkosten von Venetoclax liegen für das 1. Behandlungsjahr in einer plausiblen Größenordnung. Für die Folgejahre ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.</p> <p>Die für Ibrutinib berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.</p> <p>Die Arzneimittelkosten für Idelalisib + Rituximab sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Dies gilt auch für die Kosten gemäß Hilfstaxe von Rituximab. In den Folgejahren ist von geringeren Kosten auszugehen, weil keine Anwendung von Rituximab mehr stattfindet.</p> <p>Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>Die Angabe des pU, dass die Jahrestherapiekosten von BSC patientenindividuell unterschiedlich sind, ist nachvollziehbar.</p>	
Ibrutinib	Erwachsene mit CLL, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</li> </ul>	77 696,09 <sup>b</sup>		
Idelalisib + Rituximab		78 790,40 <sup>c</sup>		
BSC <sup>d</sup>		patientenindividuell unterschiedlich		
Ibrutinib	Erwachsene mit CLL, die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</li> </ul>	77 696,09 <sup>b</sup>		
Idelalisib + Rituximab		78 790,40 <sup>c</sup>		
BSC		patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Angabe des pU  b: Die Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten.  c: Die Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.  d: nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: Best supportive Care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Behandlung mit Venetoclax (Venclyxto®) soll von einem Arzt oder einer Ärztin mit Erfahrung im Einsatz von onkologischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.*

*Bei Therapien, die eine rasche Abnahme der Tumorlast verursachen, sind eine Risikobewertung und eine Prophylaxe für ein Tumorlysesyndrom (TLS) notwendig. Da sich Venetoclax durch einen raschen und starken Wirkeintritt und damit deutliche und schnelle Tumorverkleinerung auszeichnet, müssen diese Maßnahmen getroffen werden. Das Risiko für TLS setzt sich aus mehreren Faktoren inklusive Komorbiditäten zusammen, die diagnostisch erfasst werden müssen. Die Risikobewertung beinhaltet die Bestimmung der Tumorlast inklusive radiografischer Untersuchungen (z. B. durch Computertomografie). Blutchemieanalysen sollten zur Bestimmung des Elektrolytstatus (Kalium, Phosphat und Calcium) und anderer Werte (Kreatinin, Harnsäure) durchgeführt werden. Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytstatus, die gegebenenfalls durch (intravenöse) Flüssigkeitsgabe sowie die Gabe von harnsäuresenkenden Arzneimitteln korrigiert werden müssen. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann für Patienten, insbesondere für solche mit einem hohen TLS-Risiko, nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine Hospitalisierung zu Beginn der Behandlung mit Venetoclax nötig sein. Eine Hospitalisierung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab.*

*Die Anfangsdosis von Venetoclax als Mono- oder Kombinationstherapie beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden fünf Wochen muss gemäß des in der Fachinformation von Venetoclax beschriebenen Aufdosierungsschemas (Dosissteigerung) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg einmal täglich erfolgen.*

*Die Anwendung von Rituximab erfolgt, nachdem der Patient das Aufdosierungsschema und die empfohlene Tagesdosis von 400 mg Venetoclax über 7 Tage erhalten hat. Rituximab wird über sechs Zyklen à 28 Tage als Infusion gegeben. Zu Zyklus 1 wird an Tag 1 mit einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) begonnen (zu Woche 6). Für Zyklus 2 bis 6 wird an Tag 1 eine Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab gegeben.*

*Venetoclax ist als Kombinationstherapie ab Tag 1 Zyklus 1 der Rituximab-Gabe über 24 Monate oder bis zu einem Progress einzunehmen.*

*Die Behandlung von Venetoclax in der Monotherapie sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder der Patient sie nicht mehr verträgt.*

*Die Dosissteigerung hat den Zweck, die Tumorlast schrittweise zu reduzieren und dadurch das Risiko für ein TLS zu vermindern. Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, auftretenden Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren notwendig sein.*

*Neben dem TLS wurden bei Patienten, die mit Venetoclax behandelt wurden, Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Daher soll während der gesamten Behandlungsdauer das komplette Blutbild überwacht werden.*

*Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung mit Venetoclax sowie danach bis zur Wiederherstellung des B-Zell-Reservoirs nicht verabreicht werden. Gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Aufdosierungsphase sowie die gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren sowie P-Glykoprotein- und Brustkrebsresistenz-Protein-Inhibitoren, während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Dosissteigerung, und Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Es wird bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Statin (Organo-Anion-Transporter-PIB1-Substrat) eine engmaschige Überwachung der mit dem Statin verbundenen Toxizität empfohlen.*

*Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin wird eine genaue Überwachung der Blutgerinnung anhand des International Normalized Ratio empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann.*

*Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 768-778.
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1973-1980.
5. A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01889186>.
6. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in subjects with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia harboring the 17p deletion [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004027-20/DE>.
7. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia harboring the 17p deletion [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494>.
8. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in subjects with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia harboring the 17p deletion [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186>.
9. A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in subjects with relapsed / refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia harboring the 17p deletion [online]. In: *PharmNet.Bund Klinische Prüfungen*. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
10. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 65-75.

11. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131(15): 1704-1711.
12. A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282>.
13. A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282>.
14. AbbVie. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 22.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1409-1418.
16. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018; 131(17): 1910-1919.
17. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 32-42.
18. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1050-1056.
19. European Society for Medical Oncology. Chronic Lymphocytic leukaemia treatment recommendations: eUpdate [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Langversion 1.0; AWMF Registernummer: 018-032OL [online]. 03.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL\\_CLL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf).
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie [online]. 2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ll.pdf>.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-266\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_BAnz.pdf).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G16-14 [online]. 28.03.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 498). URL: [https://www.iqwig.de/download/G16-14\\_Venetoclax\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G16-14_Venetoclax_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V_V1-0.pdf).
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2015 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).
25. Janssen-Cilag International. IMBRUVICA 140 mg Hartkapseln: Ibrutinib; Fachinformation. 02.2018.
26. Gilead. Zydelig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.12.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2017 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_nAWG-Laeukemie-D-262\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-266\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf).

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Leukämie und Lymphomhilfe Metropolregion Rhein-Neckar	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?