

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie), Nr. 730, A18-82, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von etwa vier pro 100.000 die häufigste Leukämie bei Erwachsenen in der westlichen Welt. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren und nur etwa 10 % der Patienten sind jünger als 55 Jahre bei Erstdiagnose (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2014 etwa 13.700 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und etwa 40 % davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Die CLL ist eine progrediente hämatologische Erkrankung, die durch Akkumulation monoklonaler reifer B-Zellen im peripheren Blut, Knochenmark und sekundären lymphatischen Organen charakterisiert ist (≥ 5000 B-Lymphozyten/μl im peripheren Blut für die Dauer von mindestens drei Monaten). Die Stadieneinteilung der CLL erfolgt nach Binet vor allem anhand der Untersuchung des peripheren Blutbildes (Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl) und der körperlichen Untersuchung (Anzahl vergrößerter Lymphknotenregionen) (3). Als prognostisch ungünstige (molekular-)genetische Faktoren gelten u. a. die 17p13-Deletion (17p-Deletion), die TP53-Mutation, die 11q-Deletion und nicht mutierte IGHV-Gene („immunoglobulin heavy chain variable region gene“). Patienten mit diesen genetischen Aberrationen zeigen eine geringere Ansprechrate sowie ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) nach einer Chemotherapie (4;5).</p> <p>Bei der Auswahl der Erstlinientherapie von CLL werden der Allgemeinzustand, die Komorbidität, (molekular-)genetische Faktoren und das Alter des Patienten berücksichtigt. Die Zweitlinientherapie nach einem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progress der Erkrankung orientiert sich zusätzlich an der Art der primären Therapie und der Remissionsdauer (3).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sehen bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Therapie mit Ibrutinib als Erstlinientherapie vor, bei Nichteignung kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab (bzw. Ofatumumab) oder Venetoclax erfolgen (3;6;7). Wenn die Therapie mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) (Ibrutinib oder Idelalisib) nicht eingesetzt werden kann, sollen die Patienten Venetoclax erhalten (6-8). Ibrutinib und Idelalisib unterbrechen gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor, BCR) Dadurch können Proliferation und Überleben von B-CLL-Zellen beeinflusst werden. Ibrutinib ist ein kleinmolekularer (small-molecule) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor, Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ), die bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der CLL überaktiv ist (9;10).</p> <p>Neben den o. g. genetischen Aberrationen gelten Refraktärität auf eine Erstlinienbehandlung sowie eine kurze Remission (< 2–3 Jahre) als negative prognostische Faktoren. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt bei solchen Patienten ca. 1–2 Jahre ab Beginn der Rezidivtherapie (4). Bei einem Spätrezidiv empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie für Patienten <u>ohne</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation entweder die Wiederholung der Primärtherapie, oder die Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder mit anderer Chemo-/Immuntherapie (CIT; z. B. Rituximab + Bendamustin bzw. Ofatumumab + Bendamustin). Bei einem frühen Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung <u>ohne</u> 17p- Deletion oder TP53-Mutation wird die Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab bzw. Ofatumumab empfohlen (3;6;8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten <u>mit</u> einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder mit Venetoclax (ggf. + Rituximab) oder mit Idelalisib + Rituximab angeboten werden. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit relevanter Komorbidität („unfit“) <u>mit</u> 17p-Deletion oder TP53-Mutation sollen Venetoclax oder Idelalisib + Rituximab erhalten (3;6;8).</p> <p>Venetoclax ist ein oral bioverfügbares kleines Molekül, das selektiv das Bcl-2(B-cell lymphoma 2)-Protein inhibiert. Der intrinsische Apoptoseweg einer Zelle wird physiologisch durch Proteine der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die alle eine oder mehrere der vier charakteristischen homologen Proteindomänen tragen (BH1, BH2, BH3 und BH4). Die einzelnen Proteine sind auf der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert und wirken proapoptotisch und antiapoptotisch durch die Regelung der Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran („mitochondrial outer membrane permeabilization“, MOMP), die den Schlüsselschritt der Apoptose darstellt. Die proapoptotischen Proteine der Bcl-2-Familie wie z. B. BAK und BAX werden durch u. a. Bcl-2 und Bcl-XL inaktiv gehalten und durch BH3-Proteine aktiviert. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsdomäne von Bcl-2 und verdrängt die proapoptotischen BH3-Proteine. Dadurch können sie ihre Wirkung entfalten und eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran, eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods initiieren (11;12).</p> <p>Das Bcl-2-Protein wird in malignen Zellen (wie z.B. bei CLL) verstärkt exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei ihrem Schutz gegen Apoptose. Damit wird das Überleben von Tumorzellen gesichert und die Akkumulation von CD5+ und CD19+-B-Lymphozyten ermöglicht. Eine Überexpression von Bcl-2 ist auch mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika und daraus resultierendem Wirkverlust assoziiert (13).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Venetoclax wurde 2016 initial zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL:</p> <ul style="list-style-type: none">• die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten <i>oder</i>• die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. <p>Als Orphan-Arzneimittel erhielt Venetoclax eine bedingte Zulassung („conditional Marketing Authorisation“, CMA), die mit Auflagen hinsichtlich der Erhebung zusätzlicher Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit verbunden ist (1). In dieser Indikation wurde der Zusatznutzen von Venetoclax bereits 2017 bewertet. Der Zusatznutzen galt aufgrund des Orphan-Drug-Status als belegt, das Ausmaß wurde vom G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft. Der Beschluss wurde in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten befristet (14).</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung zur Behandlung in Kombination mit Rituximab von erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, wurde der Orphan-Drug-Status durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) überprüft. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragte formal die Aufhebung des Orphan-Drug-Status vor der endgültigen Stellungnahme des Ausschusses (15).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung ist eine Nutzenbewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status von Venetoclax in der Monotherapie einer CLL.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 6 Dossier pU Modul 4B, S. 62	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Der G-BA unterteilt die Nutzenbewertung aufgrund der Zulassung von Venetoclax in zwei Patientenpopulationen innerhalb des Anwendungsgebietes, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation unterscheiden. Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax</p> <table border="1" data-bbox="331 719 1205 1249"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 719 450 815">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 719 808 815">Indikation</th> <th data-bbox="808 719 1205 815">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 815 450 1070">1</td> <td data-bbox="450 815 808 1070">erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten^b</td> <td data-bbox="808 815 1205 1070">Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care^c (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1070 450 1249">2</td> <td data-bbox="450 1070 808 1249">erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat^b</td> <td data-bbox="808 1070 1205 1249">Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet), und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Zudem</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten ^b	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^c (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)	2	erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat ^b	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^c	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten ^b	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^c (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)									
2	erwachsene Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat ^b	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^c									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird vorausgesetzt, dass Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation nicht für eine CIT geeignet sind.</p> <p>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>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CIT: Chemo-/Immuntherapie</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6 Dossier pU Modul 4B, S. 63–65</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Die definierten Fragestellungen entsprechen dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Venetoclax in der Monotherapie (16).</p> <p>Fragestellung 1 beinhaltet Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die unter dieser Therapie ein Therapieversagen zeigten. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder BSC (nur wenn Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt haben).</p> <p>Fragestellung 2 schließt Patienten mit CLL <u>ohne</u> Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation ein, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat. Für diese Patienten ist die ZVT Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best Supportive Care (BSC).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Festlegung der ZVT ist aus Sicht der AkdÄ nur schwer nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ZVT muss nach § 6 Abs. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung „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, [...].“</p> <p>Zudem sollen nach § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA als ZVT „bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist“ herangezogen werden.</p> <p>Die Patienten, die der Fragestellung 1 entsprechen, sind Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • für eine (<u>Erstlinien</u>)-Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder • <u>rezidiv/refraktär</u> auf eine Behandlung waren. <p>Die Patienten, die der Fragestellung 2 entsprechen, sind Patienten mit CLL, die <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen <u>sowohl</u> unter einer CIT <u>als auch</u> unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.</p> <p>Sowohl Idelalisib als auch Ibrutinib sind BCRi. Die Patienten, die der Fragestellung 1 entsprechen, stellen eine sehr inhomogene Patientenpopulation dar. Sie könnten einen BCRi gar nicht bekommen, weil sie dafür nicht geeignet sind. Für die Therapie bei Rezidiv bzw.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>refraktärer Erkrankung unter einem BCRi, ist die Gabe des jeweils anderen BCRi nicht immer geeignet bzw. möglich, sodass die Festlegung von Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab als ZVT nicht sachgerecht ist.</p> <p>Die Auswahl der Therapie bei Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung soll unter Berücksichtigung individueller Faktoren erfolgen, zu denen neben Alter und Komorbiditäten des Patienten vor allem die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer gehören (3).</p> <p>Obwohl viele Patienten eine nachhaltige Remission mit Ibrutinib bzw. Idelalisib erreichen, gibt es derzeit nur wenige effektive Optionen für Patienten mit einer CLL, die während oder nach der Therapie mit einem BCRi fortschreitet. Auch bei Hochrisikopatienten (d. h. mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation) kommt es unter BCRi zu Rezidiven bzw. refraktärer Erkrankung, wobei das PFS deutlich kürzer als bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation ist (17-19). Auch wird in Studien häufig berichtet, dass Patienten die Behandlung mit BCRi aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. (19-21). Das ist besonders relevant bei rezidivierter/refraktärer CLL (R/R-CLL), weil die Patienten durch Vortherapien bereits immungeschwächt sind und das Risiko für Infektionen bzw. immunvermittelte Nebenwirkungen ansteigen kann.</p> <p>Bei der R/R-CLL ist die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi grundsätzlich zweckmäßig und wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (3;6;19). Die Entscheidung der optimalen Therapielinie bei R/R-CLL – insbesondere die Entscheidung zwischen den zwei BCRi –, orientiert sich v. a. an dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung, an dem Auftreten einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation, am Ansprechen und an der Verträglichkeit der Erstlinientherapie sowie an den Charakteristika des Patienten und der potenziellen Toxizität der Wirkstoffe. Alle Leitlinien bevorzugen aktuell Ibrutinib im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab sowie Venetoclax (ggf. + Rituximab) im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab (3;4;6;8;22).</p> <p>Es ist daher fraglich, ob bei Rezidiven bzw. refraktärer Erkrankung unter einem BCRi bzw. beim Abbruch der Therapie aufgrund von Toxizität der jeweils andere BCRi als Behandlungsoption zu berücksichtigen ist. Patienten, die nach Ibrutinib-Versagen keine effektive weitere Therapie erhalten konnten, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 3,1 Monaten (17). Für solche Patienten ist die Gabe von Venetoclax angebracht. Nach Versagen von BCRi einschließlich Ibrutinib und Idelalisib steht derzeit außer Venetoclax keine Alternative zur Verfügung in dieser Situation; in Einzelfällen kann eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Zudem liegen für Venetoclax bereits erste Ergebnisse vor, wenn auch nicht aus RCT, die darauf hinweisen, dass Venetoclax in dieser Situation wirksam ist: Teilpopulation nach Idelalisib-Versagen (n = 36) 94 % OS nach 12 Monaten; Teilpopulation nach Ibrutinib-Versagen (n = 91) 91 % OS nach 12 Monaten (20;21).</p> <p>Zudem ist aus Sicht der AkdÄ zu berücksichtigen, dass nach den geltenden Beschlüssen des G-BA der Zusatznutzen von Ibrutinib oder Idelalisib bei R/R-CLL gegenüber einer Chemotherapie nicht belegt ist. Ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht für beide Arzneimittel nur für die Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind (23;24). Trotzdem werden beide Wirkstoffe als ZVT vorgegeben, und es wird vorausgesetzt,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass für Venetoclax ein Zusatznutzen gegenüber diesen zu belegen ist. Bei einer formalen Betrachtung der Vorgaben ist dies inkonsequent.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Zulassung und den üblichen, empfohlenen Therapiealgorithmen ergibt sich, dass lediglich BSC als ZVT zur Verfügung steht. BSC ist in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie jedoch ausschließlich für sogenannte „No-go“-Patienten als Behandlungsoption bei einem Spätrezidiv nach mehr als zwei bis drei Jahren vorgesehen, die aufgrund von schlechtem Gesundheitszustand bzw. relevanter Komorbidität keine andere Behandlung bekommen können (3).</p> <p>Die Einbeziehung von BSC als ZVT ist aus Sicht der AkdÄ daher nicht nachvollziehbar. Eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität als ZVT festzulegen, wenn in dieser Situation mit Venetoclax eine Alternative zur antiproliferativen Behandlung verfügbar ist, spiegelt nicht die klinische Versorgungsrealität wider. Patienten, die mit Venetoclax therapiert werden können, entsprechen sicher nicht der Patientengruppe, die alternativ BSC bekommen würden, sodass BSC keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellen kann.</p>	
Dossier pU Modul 4B, S. 140–157	<p><u>Vorgelegte Evidenz</u></p> <p>Der pU legt zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax die aktuellen Daten der nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 vor als – nach eigenen Aussagen – beste und einzige verfügbare Evidenz für den zulassungskonformen Einsatz von Venetoclax in der Monotherapie.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beide Studien waren die für die Zulassung relevanten (pivotalen) Phase-II-Studien, die bei der initialen Zulassung von Venetoclax eingereicht wurden.</p> <p>M13-982 (25) ist eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-II-Studie, in die Patienten mit R/R-CLL oder Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden, die eine 17p-Deletion aufwiesen. In die Studie wurden insgesamt 158 Patienten eingeschlossen, die nach einer vier- oder fünfwöchigen Aufdosierungsphase von Venetoclax zulassungskonform 400 mg Venetoclax täglich für maximal zwei Jahre erhielten. Die Behandlung erfolgte bis zur Progression der Erkrankung, intolerabler Toxizität, der Indikation für eine anderweitige Therapie oder der Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien der Studie. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die minimale Resterkrankung (MRD), das OS, das PFS sowie die Sicherheit. Eingereicht wurden Ergebnisse zum Datenschnitt 15.06.2017.</p> <p>M14-032 (20;21) ist eine noch laufende multizentrische, zweiarmige, offene, nicht kontrollierte, anhand der Vorbehandlung stratifizierte Phase-II-Studie, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde und als zusätzliche Studie bei der Zulassung von Venetoclax eingereicht wurde. Eingeschlossen wurden 127 Patienten (unabhängig vom 17p-Deletions- oder TP53-Mutationsstatus), die vorbehandelt und rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib waren. Die initiale, einschleichende Dosiserhöhung erfolgte nur in der Sicherheitskohorte (n = 51 Patienten) über fünf Wochen, um zusammen mit weiteren prophylaktischen Maßnahmen das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu verringern. In der Hauptkohorte erfolgte sie über vier Wochen und entsprach damit nicht der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 145–156</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4B, S. 145–156</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9</p>	<p>Zulassung. Die Venetoclax-Gabe erfolgte für maximal zwei Jahre. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR). Sekundäre Endpunkte waren u. a. Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Progression, das OS, das PFS sowie die Sicherheit. Eingereicht wurden Ergebnisse zum Datenschnitt 26.07.2017.</p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Der pU reicht für diese Fragestellung die Ergebnisse einer sog. „Teilpopulation I“ aus beiden o. g., nicht vergleichenden Studien ein, indem er die Ergebnisse der Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation heranzieht. Zudem werden nur diese Patienten berücksichtigt, die eine zulassungskonforme Gabe von Venetoclax in den Studien (M13-982, n = 73; M14-032; n = 58; Teilpopulation I: n = 131) hatten. Zusätzlich werden die Ergebnisse auf individueller Ebene gepoolt dargestellt.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Der pU reicht für diese Fragestellung die Ergebnisse einer sog. „Teilpopulation II“ ein, die die Patienten der Studie M14-032 umfasst, die keine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aufwiesen (n = 14).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ermöglichen beide Studien keinen Vergleich mit der ZVT, sodass sie in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax nicht herangezogen werden können. Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax gegenüber der ZVT; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die vorgelegte Evidenz bei Weitem nicht ausreichend, um den Zusatznutzen von Venetoclax bei CLL bewerten zu können. Die vorliegenden Studien zu Venetoclax sind offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studien, die grundsätzlich mit hohem Verzerrungspotenzial für die Endpunkte behaftet sind und zudem keine direkt vergleichenden Daten mit einer anderen Behandlungsoption liefern.</p> <p>In der Studie M13-982 (25) waren nur Patienten mit einer 17p-Deletion eingeschlossen, die rezidiert oder refraktär unter einer bis vier vorausgegangenen Therapielinien waren oder die keine Vorbehandlung hatten. Nur etwa 10 % der vorbehandelten Patienten hatten einen BCRi erhalten. Es ist nicht nachvollziehbar, ob die nicht mit einem BCRi vorbehandelten Patienten bzw. die nicht vorbehandelten Patienten für eine solche Behandlung geeignet waren. Zudem entsprach für die Patienten der Hauptkohorte (n = 107) die Dosissteigerung nicht dem Eskalationsschema gemäß Zulassung. Somit bekam nur ein Teil der Patienten Venetoclax in einer zulassungskonformen Dosierung.</p> <p>Bei der Studie M14-032 (20;21) wurden nur Patienten nach Ibrutinib- bzw. Idelalisib-Versagen eingeschlossen, sodass diese Studie für die vorliegende Fragestellung 2 relevant ist. Allerdings wies nur ein Teil der Patienten <u>keine</u> 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation auf (n = 14). Die Mehrzahl davon – 12 Patienten – wies ein Therapieversagen auf Ibrutinib auf.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vorgelegten Daten für die Bewertung der vorliegenden Fragestellungen nicht aussagekräftig.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B, S. 158–424</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Teilpopulation I (gepoolt)</u></p> <p>Die Rate der Todesfälle betrug 29,8 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,4 %. Das mediane OS wurde auf 38,8 Monate geschätzt.</p> <p><u>Teilpopulation II</u></p> <p>In der Studie M14-032 war das mediane OS noch nicht erreicht (Datenschnitt 26.07.2017). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 89,4 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 68,0 %.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Teilpopulation I (gepoolt, nach IRC(Independent Review Committee)-Bewertung)</u></p> <p>Das mediane PFS wurde auf 22,1 Monate (95 % Konfidenzintervall (CI) 14,3–25,6) geschätzt. Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 69,5 % bzw. 28,7 % der Patienten. Fast die Hälfte der Patienten erlitten eine Krankheitsprogression bzw. Tod.</p> <p>Die Gesamtansprechrage betrug 72,2 %. Die geschätzte mediane Ansprechdauer betrug 21,7 Monate. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung betrug 28,8 Monate.</p> <p><u>Teilpopulation II</u></p> <p>Das mediane PFS wurde auf 13,2 Monate geschätzt. Die 1-Jahres-Rate lag bei 92,3 %. Fast die Hälfte der Patienten erlitten eine Krankheitsprogression bzw. Tod.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtansprechrate betrug 50,0 %. Die geschätzte mediane Ansprechdauer betrug 11,6 Monate. Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung betrug 22,5 Monate.</p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und der Einzelsymptome (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Belastung) des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie anhand der Symptomskalen des MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) evaluiert.</p> <p>Für beide Teilpopulationen zeigten sich dabei Verbesserungen, aber auch Verschlechterungen in den einzelnen Symptomen, die zu den einzelnen Auswertzeitpunkten teilweise divergierend waren. Die Rücklaufquoten der Fragebögen nahmen während der Studiedauer stark ab und lagen z. T. deutlich unter 50 %. Angesichts der sehr geringen Patientenanzahl in beiden Teilpopulationen ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Für beide Teilpopulationen zeigten sich dabei Verbesserungen, aber auch Verschlechterungen in den einzelnen Kategorien, die zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten teilweise divergierten. Angesichts der sehr geringen Patientenzahlen in beiden Teilpopulationen ist die klinische Relevanz der dargestellten Ergebnisse nicht beurteilbar.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Das Vorgehen des pU, zwei Phase-II-Studien zur Nutzenbewertung vorzulegen, die bereits für die Zulassung vorgelegt wurden, zudem auch mit einem nicht aktuellen Datenschnitt (Mitte 2017), ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar und zeugt von wenig Interesse an einer evidenzbasierten Nutzenbewertung des Wirkstoffs in der Monotherapie. Außerdem kann aus diesen Studien nur ein sehr kleines Patientenkollektiv herangezogen werden, das zulassungskonform behandelt wurde.</p> <p>Auch wenn außer Acht gelassen werden könnte, dass die Studien nicht gegen die ZVT durchgeführt wurden, liefern diese nur sehr wenig Evidenz zum Einsatz von Venetoclax.</p>										
<p>Dossier pU Modul 4B, S. 427–460</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Ausgewählte Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind für beide Teilpopulationen in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="331 1257 1207 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 1257 640 1334">Endpunkt</th> <th data-bbox="640 1257 925 1334">Teilpopulation I (N = 131)</th> <th data-bbox="925 1257 1207 1334">Teilpopulation II (N = 14)</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="640 1334 925 1374">n (%)</th> <th data-bbox="925 1334 1207 1374">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Teilpopulation I (N = 131)	Teilpopulation II (N = 14)		n (%)	n (%)				
Endpunkt	Teilpopulation I (N = 131)	Teilpopulation II (N = 14)									
	n (%)	n (%)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109 (83,2)	13 (92,9)	
	SUE	75 (57,3)	7 (50,0)	
	Abbruch wegen UE	26 (19,8)	1 (7,1)	
	Tumorlysesyndrom	5 (3,8)	1 (7,1)	
	Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	74 (56,5)	6 (42,9)	
	Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	34 (26,0)	2 (14,3)	
	Sekundärmalignom	36 (27,5)	2 (14,3)	
	Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	35 (26,7)	6 (42,9)	
	N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende UE; UE: unerwünschte Ereignisse			
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) unter Venetoclax waren Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen, Diarrhö und Übelkeit.</p> <p>Eine direkt vergleichende Untersuchung liegt zum Schaden nicht vor, sodass eine Bewertung nur indirekt, anhand der Daten aus anderen Studien bzw. der klinischen Erfahrung mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von CLL erfolgen kann.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht derzeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Venetoclax im Vergleich zu ZVT.</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Die CLL kann sehr indolent verlaufen, sodass für viele Patienten eine spezifische Therapie nicht oder erst nach mehreren Jahren der Beobachtung („Watch-and-wait“-Strategie) notwendig wird. Wenn eine Therapie eingeleitet werden muss, sind die Ansprechraten zunächst meist hoch. Endgültige Heilungen sind jedoch die Ausnahme, sodass regelhaft Rezidive auftreten, die wiederholte medikamentöse Therapien mit palliativer Zielsetzung notwendig machen. Auch Rezidive lassen sich häufig erfolgreich therapieren. Die Ansprechrate und Dauer des Ansprechens nehmen im Durchschnitt jedoch deutlich ab. Bei einem Teil der Patienten lassen biologische Eigenschaften (insbesondere Verlust oder Veränderungen von p53 auf Chromosom 17p) von vornherein eine schlechtere Ansprechrate, insbesondere auf konventionelle CIT erwarten. Die gängigsten Schemata sind mit abnehmender Therapieintensität Fludarabin + Cyclophosphamid, Bendamustin oder Chlorambucil, jeweils kombiniert mit einem Antikörper gegen CD20 (Rituximab, Ofatumumab).</p> <p>Die Therapieoptionen der CLL haben sich deutlich erweitert mit drei neuen Wirkstoffen: Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax. Für diese drei Therapien haben sich bereits in den Zulassungsstudien hohe Ansprechraten – auch bei rezidivierten und refraktären Patienten – gezeigt, sodass sie in der Regel als Dauertherapie bis zum Progress gegeben werden.</p> <p>Für die Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten, ist Venetoclax aktuell die einzige Therapieoption.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, ist Venetoclax eine der bevorzugten Therapieoptionen.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>In diesem Nutzenbewertungsverfahren sollte der Nachweis einer Überlegenheit von Venetoclax gegenüber Ibrutinib und Idelalisib erfolgen, obwohl diese bisher überwiegend als den konventionellen Therapien nicht eindeutig überlegen eingestuft werden, weil die Datenlage dazu unzureichend ist. Dies insbesondere für Hochrisikopatienten im Vergleich zur festgelegten ZVT zu fordern, ist nicht akzeptabel. Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die bereits eine CIT und eine Behandlung mit einem BCRi erhalten haben, erneut mit einem BCRi bzw. mit BSC therapieren zu müssen, entspricht auch nicht dem aktuellen, allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG ist aus Sicht der AkdÄ formal nachvollziehbar, wenn tatsächlich Ibrutinib und Idelalisib + Rituximab bzw. BSC als ZVT infrage kämen.</p> <p>Nach den jeweils aktuellen Beschlüssen des G-BA ist ein Nachweis des Zusatznutzens für alle drei neueren Wirkstoffe – Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax – aufgrund unzureichender Datenlage (teilweise inadäquate Vergleichsarme bei randomisierten Studien, teilweise nur einarmige Studien) in einem großen Teil der berücksichtigten Patientensubpopulationen nicht belegt. Trotz der formal in unzureichenden Studien berichteten hohen Ansprechraten haben sich inzwischen die neuen Wirkstoffe zumindest ab der zweiten Therapielinie</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rasch in der täglichen Praxis durchgesetzt. Die praktischen Erfahrungen decken sich nach retrospektiven Studien in etwa mit den Erwartungen, die an diese Wirkstoffe mit ihrer Zulassung gestellt wurden.</p> <p>Es ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, dass für die Bewertung von Venetoclax in der Monotherapie die Datenlage nicht ausreicht, um eindeutig eine Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit dem jeweils alternativen BCRi (Ibrutinib oder Idelalisib) zu belegen. Retrospektive vergleichende Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Wechsel des Therapieprinzips von BCRi auf Bcl-2-Inhibitor vorteilhaft sein kann. Dies ist jedoch nur ein sehr schwacher Hinweis. Es ist aber festzuhalten, dass in diesem Kontext dann die BCRi als Referenz für Vergleiche dienen müssen, auch wenn für diese Wirkstoffe nach den gültigen Beschlüssen des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie belegt ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Schweregrades der CLL und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der CLL eröffnet Venetoclax eine weitere Therapieoption für Patienten, die bereits ein Rezidiv/eine refraktäre Erkrankung haben und sich damit in der palliativen Therapie befinden. Insbesondere für Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation ist die zusätzliche Therapieoption nach einem BCRi von hoher Relevanz.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt daher für Venetoclax ein Zusatznutzen gegenüber den ansonsten verfügbaren Therapieoptionen vor, dessen Ausmaß aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die qualitative Ergebnissicherheit ist sehr gering, daher kann die Wahrscheinlichkeit weder als Anhaltspunkt noch als Hinweis eingestuft werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist unbedingt eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Forderung weiterer Studiendaten zu fordern. Auch wenn der pU behauptet die „beste verfügbare Evidenz vorgelegt“ zu haben, reicht diese nicht aus, um den Zusatznutzen von Venetoclax sicher zu quantifizieren. Im Sinne der Transparenz, Arzneimittel- und Patientensicherheit sind daher weitere, aussagekräftige Daten unverzichtbar. Dazu gehört insbesondere der längerfristige Effekt von Venetoclax auf harte Überlebensendpunkte wie OS bzw. auf die Verlängerung des PFS in Verbindung mit einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Venetoclax für erwachsene Patienten mit CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist oder die ein Therapieversagen zeigten <i>oder</i> • ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer CIT als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat <p>ein Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist und dessen Wahrscheinlichkeit derzeit nicht sicher beurteilbar ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/venclyxto-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004106/0000, EMA/725631/2016. London, 13. Oktober 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 20. März 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge für den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). AWMF-Register-Nummer: 017-032OL. Langversion 1.0, Stand: März 2018.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-v84.
5. Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M: The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 41-46.
6. Committee EG: Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@pdf-latest?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Stand: Januar 2017.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 20. März 2019). Version 3.2019, Stand: 21. Februar 2019.
9. Neue Behandlung der Chronischen lymphatischen Leukämie: Hemmung der Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor. *Der Arzneimittelbrief* 2014; 48: 59-60.
10. Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). *Der Arzneimittelbrief* 2015; 49: 2-4.
11. Gentile M, Petrongaro A, Uccello G et al.: Venetoclax for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 1307-1316.
12. Huber H, Edenhofer S, Estenfelder S, Stilgenbauer S: Profile of venetoclax and its potential in the context of treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 645-656.

13. Borg MA, Clemmons A: Venetoclax: A novel treatment for patients with del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8: 647-652.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Venetoclax: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf (letzter Zugriff: 11. März 2019). Berlin, 15. Juni 2017.
15. European Medicines Agency (EMA): Venclyxto® - Venetoclax: Withdrawal Assessment Report - Orphan Maintenance: Venclyxto (4-(4-([2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl)piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide): ### Link folgt ### (letzter Zugriff: 11. März 2019). Treatment of chronic lymphocytic leukaemia EU/3/12/1080 (EMA/OD/124/12), Sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. London, 12. Oktober 2018.
16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.
17. Jain P, Thompson PA, Keating M et al.: Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer* 2017; 123: 2268-2273.
18. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G: Etiology of ibrutinib discontinuation and outcomes in chronic lymphocytic leukemia Patients. *HHS Public Access* 2016; 1: 80–87.
19. Mato AR, Nabhan C, Barr PM et al.: Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 2016; 128: 2199-2205.
20. Coutre S, Choi M, Furman RR et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131: 1704-1711.
21. Jones JA, Mato AR, Wierda WG 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: 65-75.
22. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N et al.: Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018; 182: 344-359.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 21. Juli 2016.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. September 2016.
25. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-778.