

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Venetoclax (Venclyxto<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 03.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	42

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	15
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14.....	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	39
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	40

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CIRS	Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale)
CIT	Chemoimmuntherapie
Clb-Obi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
Clb-R	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard-Ratio
<i>IGHV</i>	variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region)
<i>IGHV</i> mut	mutiertes <i>IGHV</i> -Gen
<i>IGHV</i> unmut	unmutiertes <i>IGHV</i> -Gen
KI	Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory)
mg	Milligramm
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
n	Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PT	Preferred Term
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	relatives Risiko
s.	siehe
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
<i>TP53</i>	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
<i>TP53mut</i>	Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (time to next anti-leukemic treatment)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
Ven-Obi	Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Knollstraße 67061 Ludwigshafen Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Venetoclax
<b>Handelsname:</b>	Venclyxto®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX52
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Venetoclax (Venclyxto) in Kombination mit Obinutuzumab (Ven-Obi) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Die Therapie besteht aus zwei zielgerichteten Wirkstoffen: dem bisher einzigen zugelassenen Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (B-cell lymphoma 2 protein, BCL-2) Venetoclax und dem Anti-CD20 (cluster of differentiation 20)-Antikörper Obinutuzumab, die in der Kombination zeitlich begrenzt und frei von Chemotherapeutika verabreicht werden.

### Wirkmechanismus von Venetoclax

Venetoclax ist ein hochspezifischer Inhibitor von BCL-2, einem antiapoptotischen Protein, dessen Expression bei vielen Tumorarten stark erhöht ist, wodurch die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt wird. Durch die Bindung von Venetoclax an BCL-2 werden BCL-2-gebundene proapoptotische Regulatorproteine freigesetzt, die die Apoptose initiieren, was in einem Absterben der Tumorzelle resultiert.

### Synergistische Wirkmechanismen von Ven-Obi

Die synergistischen Effekte von Venetoclax und Obinutuzumab resultieren in einer sehr effektiven Wirksamkeit: Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen wird der Zelltod von verschiedenen Angriffspunkten aus ausgelöst. Da Venetoclax die Apoptosefähigkeit der CLL-Zellen wiederherstellt, kommt es zu einer raschen Abnahme dieser Zellen. Obinutuzumab führt zu einer effektiven Vernichtung der B-Zellen durch gesteigerte Aktivierung der Immuneffektorzellen und induziert verstärkt einen direkten, nicht apoptotischen Zelltod.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Präklinische *ex-vivo*-Untersuchungen an Blutproben von Patienten mit CLL zeigten eine deutlich höhere B-Zell-Eliminierungsrate unter Ven-Obi als unter Venetoclax bzw. Obinutuzumab alleine.

Durch die unterschiedlichen Ansatzpunkte von Venetoclax und Obinutuzumab kann eine intratumorale Heterogenität besser gezielt behandelt werden: CD20-negative Zellen werden durch Venetoclax und BCL-2-Inhibitor-insensitive Zellen durch Obinutuzumab adressiert. Somit wird das Risiko der Resistenzbildung reduziert.

Das schnelle und tiefe Ansprechen auf Ven-Obi ermöglicht eine begrenzte Therapiedauer mit einem langanhaltenden progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS). Somit stellt diese Kombinationstherapie den ersten und zurzeit auch den einzigen auf unter ein Jahr begrenzten, hocheffektiven und nicht zytotoxischen Therapieansatz in der Erstlinientherapie von Patienten mit CLL dar, der mit der Möglichkeit eines sich anschließenden therapiefreien Intervalls einhergeht.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Venclyxto <sup>®</sup> in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).	09.03.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CLL: chronische lymphatische Leukämie		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Venclyxto® in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	30.10.2018
<p>Venclyxto® wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die eine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder</li> <li>• die keine 17p-Deletion oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</li> </ul>	05.12.2016
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; <i>TP53</i> : Gen des Tumorsuppressorproteins 53	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation I (FCR-geeignet)	FCR
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	BR oder Clb-Obi oder Clb-R
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	Ibrutinib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>BR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab; CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; Clb-R: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

In Beratungsgesprächen am 09.01.2019 und 15.07.2019 (Vorgangsnummern 2018-B-238 und 2019-B-137) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet fest (s. Tabelle 1-6 und Modul 3, Abschnitt 3.1.2). AbbVie folgt der Festlegung des G-BA.

Der G-BA nimmt abhängig von der Eignung der Patienten für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) bzw. für eine (andere) Chemoimmuntherapie (CIT) eine Einteilung in drei Teilpopulationen vor.

Für Patienten ohne Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53mut) stellt FCR die empfohlene Erstlinientherapie dar (Teilpopulation I). Neben del(17p) und TP53mut nennt der G-BA aber

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

noch weitere zu berücksichtigende Kriterien. Um die FCR-Eignung zu definieren soll eine angemessene Auswahl der folgenden Kriterien verwendet werden:

- Alter
- Nierenfunktion
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Autoimmunzytopenie
- Allgemeinzustand
- Komorbiditäten
- 17p-Deletions- und *TP53*-Mutationsstatus

Für Teilpopulation I wird FCR als ZVT festgelegt.

Für Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53*mut, die nicht für eine FCR-Therapie infrage kommen, hat der G-BA mehrere alternative CIT als ZVT festgelegt (Teilpopulation II).

Der Teilpopulation III ordnet der G-BA sowohl Patienten mit del(17p) und/oder *TP53*mut zu als auch Patienten, die aus anderen Gründen für eine CIT nicht geeignet sind. Darunter fallen z. B. Patienten, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. In Anlehnung an das G-BA-Beratungsgespräch wird insbesondere der Mutationsstatus der variablen Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls (immunoglobulin heavy chain variable region, *IGHV*) als Kriterium zur Eignung für eine CIT (inkl. FCR) herangezogen, da sich in verschiedenen Studien umfassend gezeigt hat, dass Patienten mit einem unmutierten *IGHV*-Gen (*IGHV*unmut) ein schlechtes Ansprechen auf CIT aufweisen und dies gegenüber Patienten mit einem mutierten *IGHV*-Gen (*IGHV*mut) mit einem statistisch signifikant kürzeren PFS sowie OS assoziiert ist. Diese Erkenntnis ist mittlerweile in nationalen Leitlinien repräsentiert, die für Patienten mit del(17p), *TP53*mut und/oder *IGHV*unmut eine CIT nicht mehr als Therapiestandard empfehlen. Als ZVT für Teilpopulation III wird Ibrutinib festgelegt.

Die beschriebenen Operationalisierungskriterien für die drei Teilpopulationen spiegeln den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider. Gemäß den Leitlinien richtet sich die Wahl der Erstlinientherapie primär nach den Komorbiditäten (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen (cumulative illness rating scale, CIRIS), Cut-off-Wert von 6) bzw. der körperlichen Verfassung, der Nierenfunktion und dem genetischen Status (*TP53*-Aberrationen, *IGHV*-Mutationsstatus), nachrangig kann auch das Alter ( $\leq 65$  Jahre bzw.  $> 65$  Jahre) berücksichtigt werden.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### **Teilpopulation I (FCR-geeignet)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ven-Obi gegenüber der ZVT FCR liegen keine Daten vor.

#### **Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)**

Die Bewertung gegenüber der ZVT erfolgt auf Basis der Studie CLL14, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ven-Obi im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (Clb-Obi) bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL und Komorbiditäten (CIRS-Score > 6 oder Kreatinin-Clearance (CrCl) < 70 ml/min) untersucht (s. Tabelle 1-7).

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Teilpopulation der Studie herangezogen, die Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (zur Operationalisierung s. Abschnitt 1.6). Da direkt vergleichende Daten gegenüber der ZVT aus einer randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) vorliegen, werden Aussagen abgeleitet, die jeweils als Hinweis gewertet werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten verfügbaren (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) der Studie vom 23.08.2019.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation II (FCR-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	7/71 (9,9)	4/77 (5,2)	HR: 2,20 [0,63; 7,67] 0,207	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	9/71 (12,7)	25/77 (32,5)	HR: 0,40 [0,18; 0,87] 0,017	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTNT	10/71 (14,1)	10/77 (13,0)	HR: 1,19 [0,49; 2,89] 0,709	Zusatznutzen nicht belegt
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	52/71 (73,2)	35/77 (45,5)	RR: 1,61 [1,22; 2,14] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
MRD-Negativität (im Knochenmark)	37/71 (52,1)	19/77 (24,7)	RR: 2,11 [1,35; 3,31] 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik - EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	55/67 (82,1)	52/73 (71,2)	HR: 1,23 [0,81; 1,88] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	44/73 (60,3)	HR: 0,90 [0,57; 1,43] 0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	12/67 (17,9)	10/73 (13,7)	HR: 1,19 [0,48; 2,96] 0,686	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	30/67 (44,8)	27/73 (37,0)	HR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,599	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	29/67 (43,3)	37/73 (50,7)	HR: 0,75 [0,45; 1,26] 0,279	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	43/67 (64,2)	46/73 (63,0)	HR: 1,09 [0,69; 1,71] 0,717	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	26/67 (38,8)	29/73 (39,7)	HR: 0,98 [0,56; 1,72] 0,959	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	28/67 (41,8)	36/73 (49,3)	HR: 0,71 [0,42; 1,20] 0,190	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	35/67 (52,2)	36/73 (49,3)	HR: 1,01 [0,62; 1,66] 0,883	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	37/67 (55,2)	34/73 (46,6)	HR: 1,38 [0,84; 2,26] 0,203	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	17/67 (25,4)	18/73 (24,7)	HR: 1,01 [0,50; 2,00] 0,929	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	32/67 (47,8)	25/73 (34,2)	HR: 1,53 [0,86; 2,70] 0,145	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	19/67 (28,4)	16/73 (21,9)	HR: 1,38 [0,67; 2,85] 0,376	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	30/73 (41,1)	HR: 1,21 [0,73; 2,02] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	10/67 (14,9)	19/73 (26,0)	HR: 0,58 [0,26; 1,28] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	35/67 (52,2)	26/73 (35,6)	HR: 1,65 [0,95; 2,86] 0,071	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	46/66 (69,7)	51/73 (69,9)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,884	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	33/66 (50,0)	34/73 (46,6)	HR: 1,01 [0,61; 1,67] 0,960	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom-Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	32/68 (47,1)	31/72 (43,1)	HR: 1,14 [0,68; 1,91] 0,544	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	31/68 (45,6)	28/72 (38,9)	HR: 1,20 [0,71; 2,04] 0,488	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	33/68 (48,5)	32/72 (44,4)	HR: 1,07 [0,64; 1,79] 0,750	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom-Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	19/68 (27,9)	28/72 (38,9)	HR: 0,69 [0,37; 1,29] 0,245	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	39/68 (57,4)	32/72 (44,4)	HR: 1,65 [1,00; 2,71] 0,046	Zusatznutzen nicht belegt
Modul-Symptom- Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	14/68 (20,6)	13/72 (18,1)	HR: 1,23 [0,57; 2,64] 0,592	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	45/67 (67,2)	44/73 (60,3)	HR: 1,21 [0,78; 1,88] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	42/67 (62,7)	42/73 (57,5)	HR: 0,99 [0,63; 1,57] 0,987	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	41/73 (56,2)	HR: 0,66 [0,39; 1,11] 0,129	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	36/67 (53,7)	32/73 (43,8)	HR: 1,24 [0,74; 2,05] 0,410	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	37/67 (55,2)	37/73 (50,7)	HR: 1,26 [0,78; 2,03] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,08 [0,68; 1,71] 0,742	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	27/67 (40,3)	33/73 (45,2)	HR: 0,85 [0,50; 1,46] 0,583	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	40/67 (59,7)	41/73 (56,2)	HR: 1,07 [0,66; 1,72] 0,786	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	34/67 (50,7)	40/73 (54,8)	HR: 0,88 [0,55; 1,41] 0,642	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	31/67 (46,3)	27/73 (37,0)	HR: 1,47 [0,84; 2,58] 0,174	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	30/67 (44,8)	24/73 (32,9)	HR: 1,52 [0,88; 2,65] 0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	41/67 (61,2)	42/73 (57,5)	HR: 1,09 [0,69; 1,73] 0,698	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	68/70 (97,1)	77/77 (100)	RR: 0,97 [0,93; 1,01] 0,157	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	34/70 (48,6)	31/77 (40,3)	RR: 1,21 [0,84; 1,74] 0,312	
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	57/70 (81,4)	59/77 (76,6)	RR: 1,06 [0,90; 1,26] 0,474	
UE mit CTCAE-Grad $< 3$	67/70 (95,7)	73/77 (94,8)	RR: 1,01 [0,94; 1,09] 0,795	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>d</sup>	10/70 (14,3)	12/77 (15,6)	RR: 0,92 [0,42; 1,99] 0,826	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup>  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)</b>				
UE, die zum Tod führten	5/70 (7,1)	1/77 (1,3)	RR: 5,50 [0,66; 45,94] 0,115	
Häufigste UE nach SOC/PT <sup>e,f</sup>				
Diarrhö (PT)	19/70 (27,1)	10/77 (13,0)	RR: 2,09 [1,04; 4,18] 0,037	
Pyrexie (PT)	15/70 (21,4)	7/77 (9,1)	RR: 2,36 [1,02; 5,44] 0,045	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	27/70 (38,6)	17/77 (22,1)	RR: 1,75 [1,05; 2,92] 0,033	
<p>a: Basierend auf dem Datenschnitt von August 2019</p> <p>b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)</p> <p>c: Gerundeter Wert; tatsächlicher Wert ist &lt; 1,0 (0,999)</p> <p>d: Abbruch mind. einer Behandlung</p> <p>e: <math>\geq 10</math> % der Patienten in einem Behandlungsarm oder <math>\geq 1</math> % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm</p> <p>f: Bei den UESI, den häufigsten SUE nach SOC/PT, den häufigsten UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) traten zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Bei den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad) zeigten sich lediglich für Diarrhö (PT), Pyrexie (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Hierbei handelte es sich überwiegend um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die zudem in keinem Fall zu einem Abbruch der gesamten Studienmedikation führten. Spezifisch für die Diarrhoe gab es in der Diarrhö-Skala des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (s. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die gesamte Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten. Die Effekte bei diesen einzelnen häufigen Ereignissen werden insgesamt als nicht mehr als geringfügig gesehen. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.</p> <p>Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell eingingen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab</p>				

***Mortalität***

Im OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. Das mediane OS wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

***Morbidität/Symptomatik***

Bei der Morbidität bestanden für die Endpunkte PFS, MRD-Negativität (minimale Resterkrankung, minimal residual disease) im peripheren Blut und MRD-Negativität im Knochenmark statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ven-Obi.

Für die Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung (time to next anti-leukemic treatment, TTNT) zeigte sich aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten mit einer Folgetherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Median wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels der patientenberichteten Fragebögen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und der Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory, MDASI), sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5-Dimensions-Visual-Analog-Scale, EQ-5D-VAS), zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORCT QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, weder Vorteile noch Nachteile waren erkennbar.

***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi war akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit gemeinsamen terminologischen Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE)-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten), bei den UE von speziellem Interesse (UESI), den häufigsten SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) sowie den häufigsten schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei Betrachtung der häufigsten UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad gab es in den meisten UE jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigten sich lediglich vereinzelt statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi, wobei der größte Teil der Ereignisse weder schwer noch schwerwiegend war und nicht zum Abbruch der gesamten Studienmedikation führte.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)**

Die Studie CLL14 enthält auch Patienten der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet). Der in der Studie vorliegende Komparator Clb-Obi entspricht zwar nicht der vom G-BA vergebenen ZVT für diese Population, dennoch existiert damit für Teilpopulation III ein aktiver Vergleich aus einer RCT, der als beste verfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen wird. Aufgrund dieses Sachverhalts wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Ven-Obi als nicht quantifizierbar eingestuft und die Aussagesicherheit für jeden Endpunkt als Anhaltspunkt eingeschätzt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit CIT geeignet sind (zur Operationalisierung s. Abschnitt 1.6). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des letzten verfügbaren (3.) Datenschnitts (Hauptdatenschnitt) der Studie vom 23.08.2019.

Um eine Einordnung der verfügbaren Evidenz zu Ven-Obi gegenüber Ibrutinib zu ermöglichen, werden zudem die Ergebnisse der Ven-Obi-Behandlung bei der CIT-ungeeigneten Teilpopulation aus der CLL14-Studie mit Ergebnissen einer Therapie mit Ibrutinib verglichen.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ven-Obi in der Teilpopulation III (CIT-ungeeignet) für die Studie CLL14

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup>  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
<b>Mortalität</b>				
OS	18/130 (13,8)	21/128 (16,4)	HR: 0,90 [0,48; 1,70] 0,752	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik</b>				
PFS <sup>b</sup>	30/130 (23,1)	81/128 (63,3)	HR: 0,25 [0,16; 0,38] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
TTNT	22/130 (16,9)	52/128 (40,6)	HR: 0,37 [0,23; 0,62] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
MRD-Negativität (im peripheren Blut)	102/130 (78,5)	35/128 (27,3)	RR: 2,87 [2,13; 3,86] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
MRD-Negativität (im Knochenmark)	79/130 (60,8)	15/128 (11,7)	RR: 5,19 [3,16; 8,51] < 0,001	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Morbidität/Symptomatik – EORTC QLQ-C30</b>				
Erschöpfung – Zeit bis zur Verbesserung	99/119 (83,2)	89/115 (77,4)	HR: 1,16 [0,86; 1,57] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
Erschöpfung – Zeit bis zur Verschlechterung	62/119 (52,1)	65/115 (56,5)	HR: 0,83 [0,58; 1,18] 0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verbesserung	21/119 (17,6)	16/115 (13,9)	HR: 1,37 [0,71; 2,64] 0,344	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung	58/119 (48,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,15 [0,77; 1,71] 0,503	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verbesserung	54/119 (45,4)	46/115 (40,0)	HR: 1,37 [0,91; 2,07] 0,118	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung	70/119 (58,8)	76/115 (66,1)	HR: 0,77 [0,54; 1,08] 0,126	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	55/115 (47,8)	HR: 1,15 [0,79; 1,67] 0,475	Zusatznutzen nicht belegt
Atemlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	49/119 (41,2)	44/115 (38,3)	HR: 0,93 [0,61; 1,41] 0,732	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	70/119 (58,8)	56/115 (48,7)	HR: 1,44 [1,01; 2,06] 0,047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	58/115 (50,4)	HR: 0,89 [0,61; 1,30] 0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verbesserung	40/119 (33,6)	40/115 (34,8)	HR: 1,04 [0,67; 1,64] 0,840	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung	52/119 (43,7)	46/115 (40,0)	HR: 1,01 [0,67; 1,52] 0,956	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verbesserung	29/119 (24,4)	26/115 (22,6)	HR: 1,03 [0,60; 1,78] 0,902	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung – Zeit bis zur Verschlechterung	64/119 (53,8)	61/115 (53,0)	HR: 0,99 [0,68; 1,43] 0,939	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verbesserung	20/119 (16,8)	26/115 (22,6)	HR: 0,77 [0,43; 1,38] 0,375	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	54/115 (47,0)	HR: 1,38 [0,96; 1,99] 0,076	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – EQ-5D-VAS</b>				
Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	100/119 (84,0)	81/114 (71,1)	HR: 1,48 [1,09; 2,01] 0,011	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	53/119 (44,5)	60/114 (52,6)	HR: 0,76 [0,52; 1,10] 0,151	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität/Symptomatik – MDASI</b>				
Symptom- Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	65/118 (55,1)	64/117 (54,7)	HR: 1,16 [0,81; 1,66] 0,415	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Symptom-Beeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	55/118 (46,6)	53/117 (45,3)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,746	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	59/118 (50,0)	56/117 (47,9)	HR: 1,16 [0,80; 1,68] 0,453	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	38/118 (32,2)	34/117 (29,1)	HR: 1,10 [0,69; 1,77] 0,689	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	74/118 (62,7)	73/117 (62,4)	HR: 0,96 [0,69; 1,34] 0,797	Zusatznutzen nicht belegt
Modul Symptom Schweregrad – Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	24/118 (20,3)	24/117 (20,5)	HR: 0,92 [0,51; 1,66] 0,793	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30</b>				
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verbesserung	90/119 (75,6)	81/115 (70,4)	HR: 1,26 [0,92; 1,73] 0,152	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	62/115 (53,9)	HR: 0,72 [0,49; 1,06] 0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	67/115 (58,3)	HR: 0,95 [0,67; 1,36] 0,781	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	56/119 (47,1)	48/115 (41,7)	HR: 1,01 [0,68; 1,51] 0,946	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verbesserung	67/119 (56,3)	67/115 (58,3)	HR: 1,03 [0,72; 1,48] 0,873	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung	63/119 (52,9)	63/115 (54,8)	HR: 0,85 [0,59; 1,22] 0,369	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	52/119 (43,7)	54/115 (47,0)	HR: 0,94 [0,64; 1,39] 0,741	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	76/119 (63,9)	65/115 (56,5)	HR: 1,06 [0,75; 1,49] 0,748	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	64/119 (53,8)	54/115 (47,0)	HR: 1,17 [0,81; 1,70] 0,389	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	57/119 (47,9)	48/115 (41,7)	HR: 1,06 [0,71; 1,57] 0,779	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verbesserung	61/119 (51,3)	51/115 (44,3)	HR: 1,34 [0,91; 1,96] 0,137	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung	69/119 (58,0)	66/115 (57,4)	HR: 0,84 [0,59; 1,19] 0,333	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>				
UE	120/129 (93,0)	126/127 (99,2)	RR: 0,94 [0,89; 0,99] 0,011	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	71/129 (55,0)	59/127 (46,5)	RR: 1,19 [0,93; 1,51] 0,172	
UE mit CTCAE- Grad $\geq$ 3	99/129 (76,7)	97/127 (76,4)	RR: 1,01 [0,88; 1,15] 0,945	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Ergebniszusammenfassung Ven-Obi vs. Clb-Obi <sup>a</sup> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Ven-Obi	Clb-Obi		
<b>Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)</b>				
UE mit CTCAE-Grad < 3	112/129 (86,8)	116/127 (91,3)	RR: 0,95 [0,87; 1,04] 0,248	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>c</sup>	22/129 (17,1)	23/127 (18,1)	RR: 0,94 [0,55; 1,60] 0,824	
UE, die zum Tod führten	12/129 (9,3)	9/127 (7,1)	RR: 1,31 [0,57; 3,01] 0,520	
Häufigste UE nach SOC/PT mit CTCAE-Grad $\geq 3$ <sup>d,e</sup> Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	17/129 (13,2)	7/127 (5,5)	RR: 2,39 [1,03; 5,57] 0,043	

a: Basierend auf dem Datenschnitt von August 2019

b: Gemäß Prüfarztbewertung (präspezifizierte und primäre Analyse)

c: Abbruch mind. einer Behandlung

d:  $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm oder  $\geq 1$  % der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm

e: Bei den UESI, den häufigsten UE nach SOC/PT (unabhängig vom Schweregrad), den häufigsten SUE nach SOC/PT sowie der Mehrheit der häufigsten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT zeigten sich zum 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den häufigsten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT zeigte sich lediglich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Die Ereignisse traten dabei in den PT Hyperglykämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, TLS, Dehydration und Hyperkalzämie auf und waren für sich betrachtet nicht statistisch signifikant. Keines der Ereignisse führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. In der Gesamtschau aller Ergebnisse wird für die Kategorie Verträglichkeit kein zusätzlicher Schaden abgeleitet.

CIT: Chemoimmuntherapie; Clb-Obi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten, die in das Modell gingen; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLS: Tumorlysesyndrom; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-Leukämie-Behandlung; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; Ven-Obi: Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

***Mortalität***

Im OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Therapie mit Ven-Obi. Das mediane OS wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

***Morbidität/Symptomatik***

Bei der Morbidität bestanden für die Endpunkte PFS, TTNT, MRD-Negativität im peripheren Blut und MRD-Negativität im Knochenmark statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ven-Obi.

Die Ergebnisse zur Symptomatik des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ven-Obi im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung der Schlaflosigkeit. Bei der EQ-5D-VAS zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Ven-Obi. Für den MDASI zeigte sich in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORCT QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, weder Vorteile noch Nachteile waren erkennbar.

***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi war akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. In der Endpunktkategorie jegliche UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi. Bei den übrigen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE, die zum Tod führten), bei den häufigsten UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad, bei den häufigsten SUE nach SOC und PT sowie bei den UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lediglich bei Betrachtung der häufigsten schweren UE nach SOC und PT zeigte sich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Keines der Ereignisse innerhalb dieser SOC führte dabei zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. Die auftretenden Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar, beeinträchtigten nicht maßgeblich die Lebensqualität der Patienten und verbesserten sich im Laufe der Behandlung.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation I (FCR-geeignet)	nein
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	ja beträchtlich (Hinweis)
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	ja nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Beschreibung des Zusatznutzens für die Teilpopulation I (FCR-geeignet)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ven-Obi gegenüber der ZVT FCR liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

### **Beschreibung des Zusatznutzens für die Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)**

#### ***Mortalität***

Für OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi.

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für Teilpopulation II für Ven-Obi **kein Zusatznutzen**.

#### ***Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Neben der Verlängerung des OS ist die Verlängerung des PFS ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. PFS dient als Indikator für die Wirksamkeit und die Dauer der Erkrankungskontrolle einer Therapie. Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz von PFS unterstreicht.

Mit einem Hazard-Ratio (HR) von 0,40 zeigten die Ergebnisse für PFS für Ven-Obi ein stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod. Zusätzlich wurde dieser statistisch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikante Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Dies stellt eine deutliche und langfristige Verbesserung der Morbidität und eine große und nachhaltige Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Für PFS ergibt sich für Teilpopulation II für Ven-Obi **ein beträchtlicher Zusatznutzen**.

Der Endpunkt TTNT beschreibt den Zeitraum, in dem keine neue Therapie nötig ist, da im Rahmen der aktuellen Therapie eine wirksame Behandlung erfolgt oder eine bereits abgeschlossene Therapie anhaltende Remission zeigt. Bei einer zeitlich begrenzten Therapie wie Ven-Obi bedeutet eine längere TTNT die Möglichkeit einer (längeren) therapiefreien Zeit ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen, die mit einer medikamentösen (Dauer-)Therapie verbunden sind. Eine therapiefreie Zeit ermöglicht zudem eine erneute Induktion mit dem zeitlich begrenzten Regime, da im Gegensatz zu medikamentösen Dauertherapien kein Selektionsdruck auf die Tumorzellen ausgeübt wird. Dadurch können auch in späteren Therapielinien noch ausreichend Optionen zur Verfügung stehen.

Insgesamt erhielten bis zum 3. Datenschnitt nur 20 Patienten eine Folgetherapie. Die mediane TTNT wurde dabei in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für TTNT wird für Teilpopulation II **kein Zusatznutzen** festgestellt.

Die MRD-Negativität im peripheren Blut ist ein wichtiger prognostischer Marker für PFS und OS. Patienten mit diesem tiefen Ansprechen können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen.

Die Ergebnisse für die MRD-Negativität im peripheren Blut zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ven-Obi. Dies stellt eine langfristige Verbesserung der Morbidität und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut ergibt sich für Teilpopulation II für Ven-Obi **ein beträchtlicher Zusatznutzen**.

Die MRD-Negativität im Knochenmark besitzt eine starke positiv prognostische Aussagekraft in der CLL-Behandlung. Die effektive Eliminierung der CLL-Zellen im Kompartiment der frühen Hämatopoese, dem Knochenmark, kann einerseits die MRD-Negativität im peripheren Blut verifizieren, andererseits ist die MRD-Negativität im Knochenmark ein zusätzlicher Indikator für die Regeneration der Knochenmarkfunktion.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi. Für die MRD-Negativität im Knochenmark ergibt sich somit für Teilpopulation II für Ven-Obi **ein beträchtlicher Zusatznutzen**.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität), EQ-5D-VAS und MDASI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für diese Endpunkte wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Bei den übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE mit CTCAE-Grad  $< 3$ , UE, die zum Behandlungsabbruch führten, UE, die zum Tod führten) sowie bei den UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch bei den häufigsten SUE nach SOC/PT sowie den häufigsten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT traten in keiner SOC und keinem PT Ereignisse mit einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen auf. Bei den häufigsten UE nach SOC/PT unabhängig vom Schweregrad zeigten sich lediglich für Diarrhö (PT), Pyrexie (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi. Dabei handelte es sich überwiegend um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse, die zudem in keinem Fall zu einem Abbruch der gesamten Studienmedikation führten. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (s. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die aufgetretenen Ereignisse die Lebensqualität der Patienten nicht maßgeblich beeinträchtigten.

Zusammenfassend traten im Verlauf der Studie keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu Clb-Obi auf einen zusätzlichen Schaden einer Behandlung mit Ven-Obi schließen lassen.

Insgesamt wird in der Kategorie Verträglichkeit für Teilpopulation II für Ven-Obi **kein zusätzlicher Schaden** festgestellt.

***Abschließende Bewertung***

In Teilpopulation II zeigte Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile beim PFS, der MRD-Negativität im peripheren Blut sowie der MRD-Negativität im Knochenmark. Die Ergebnisse für PFS zeigten ein statistisch signifikantes, stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod (Risikoreduktion um 60 %) von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Zusätzlich wird dieser Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Von besonderer Bedeutung sind die statistisch signifikanten positiven Effekte von Ven-Obi gegenüber Clb-Obi in Bezug auf die MRD-Negativität, da der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL in hohem Maße von der Tiefe der Remission abhängt. Dies stellt eine langfristige Verbesserung der Morbidität dar und bedeutet eine Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens.

Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinientherapie für CLL-Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand keine zielgerichtete Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr eine tiefe und langanhaltende

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Remission zeigte. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Für Teilpopulation II ist zusammenfassend für Ven-Obi zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

**Beschreibung des Zusatznutzens für die Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)*****Mortalität***

Für OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ven-Obi und Clb-Obi. In der Kategorie Mortalität ergibt sich für Teilpopulation III für Ven-Obi **kein Zusatznutzen**.

***Morbidität/Symptomatik***

Neben der Verlängerung des OS ist die Verlängerung des PFS ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL.

So zeigten die Ergebnisse für Ven-Obi ein stark vermindertes Risiko um 75% für eine Progression oder Tod. Zusätzlich wurde dieser statistisch signifikante Vorteil über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Dies stellt eine deutliche und langfristige Verbesserung der Morbidität und des patientenrelevanten Nutzens dar.

Für PFS ergibt sich für Teilpopulation III für Ven-Obi **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

Der Endpunkt TTNT beschreibt den Zeitraum, in dem keine neue Therapie nötig ist. Bei einer zeitlich begrenzten Therapie wie Ven-Obi bedeutet eine längere TTNT die Möglichkeit einer (längeren) therapiefreien Zeit ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen einer medikamentösen (Dauer-) Therapie.

Unter Ven-Obi zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zum Beginn der nächsten Therapielinie um 63 %. Dies unterstreicht die klinische Bedeutung von Ven-Obi als zeitlich begrenzte Therapie in der effektiven, nachhaltigen Erkrankungskontrolle während der therapiefreien Zeit.

Für TTNT wird für Teilpopulation III **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festgestellt.

Die MRD-Negativität im peripheren Blut ist ein wichtiger prognostischer Marker für PFS und OS. Patienten mit diesem tiefen Ansprechen können mit einer langfristigen Krankheitsfreiheit rechnen.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi. Dies stellt eine langfristige Verbesserung der Morbidität und eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Für die MRD-Negativität im peripheren Blut ergibt sich für Teilpopulation III für Ven-Obi **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die MRD-Negativität im Knochenmark besitzt eine starke positiv prognostische Aussagekraft in der CLL-Behandlung. Die effektive Eliminierung der CLL-Zellen im Knochenmark kann einerseits die MRD-Negativität im peripheren Blut verifizieren, andererseits ist die MRD-Negativität im Knochenmark ein zusätzlicher Indikator für die Regeneration der Knochenmarkfunktion.

Für die MRD-Negativität im Knochenmark zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ven-Obi. Für die MRD-Negativität im Knochenmark ergibt sich daher für Teilpopulation III für Ven-Obi **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) und der EQ-5D-VAS zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied für die Zeit bis zur Verbesserung unter Ven-Obi. Diese Unterschiede zugunsten von Ven-Obi spiegeln das schnelle Ansprechen der Behandlung wider. Das Symptom Schlaflosigkeit stellt eine schwere Beeinträchtigung dar, deren Linderung den Patienten dabei hilft, wieder in den normalen Lebensalltag zurück zu finden.

In der Kategorie Morbidität/Symptomatik lässt sich in Teilpopulation III für den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-VAS für Ven-Obi **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Beim MDASI traten keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf. Für den MDASI wird **kein Zusatznutzen** festgestellt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) wird für Teilpopulation III **kein Zusatznutzen** festgestellt.

***Verträglichkeit***

Das Sicherheitsprofil von Ven-Obi ist akzeptabel, abschätzbar und konsistent mit den bekannten Profilen der Wirkstoffe. In der Endpunktkategorie jegliche UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ven-Obi. Bei den übrigen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit, bei den häufigsten UE nach SOC/PT, bei den häufigsten SUE nach SOC/PT sowie bei den UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den häufigsten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT zeigte sich lediglich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ven-Obi. Dies ist möglicherweise bedingt durch eine effektive Zerstörung von CLL-Zellen durch Ven-Obi. Für sich betrachtet, waren die Ergebnisse zu keinem der einzelnen PT dieser SOC statistisch signifikant. Keines der UE führte zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. Auch in den Skalen zur Lebensqualität (s. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.6) war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über die Beobachtungsdauer lediglich gering. In der Gesamtschau lässt sich schließen, dass die in dieser SOC aufgetretenen UE die Lebensqualität nicht maßgeblich beeinträchtigten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend traten in der Studie keine UE auf, die auf einen zusätzlichen Schaden einer Behandlung mit Ven-Obi schließen lassen.

Insgesamt wird aufgrund dieser Ergebnisse in der Kategorie Verträglichkeit für Teilpopulation III für Ven-Obi **kein zusätzlicher Schaden** festgestellt.

### ***Abschließende Bewertung***

In Teilpopulation III zeigte Ven-Obi statistisch signifikante Vorteile bei PFS, TTNT, der MRD-Negativität im peripheren Blut und im Knochenmark sowie bei einzelnen Kategorien der patientenberichteten Endpunkte (Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-VAS und Schlaflosigkeit im EORTC QLQ-C30). Die Ergebnisse für PFS zeigten ein statistisch signifikantes, stark vermindertes Risiko für eine Progression oder Tod (Risikoreduktion um 75 %) von Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi. Dieser Vorteil wird über einen langen Zeitraum hinweg aufrechterhalten. Von besonderer Bedeutung sind die positiven Effekte von Ven-Obi in Bezug auf TTNT und die MRD-Negativität, da der langanhaltende Therapieerfolg in der Erstlinientherapie der CLL in hohem Maße von der Tiefe der Remission abhängt. Dies stellt eine langfristige Verbesserung der Morbidität und des patientenrelevanten Nutzens dar.

Teilpopulation III umfasst bisher schwer zu behandelnde Patienten, die nicht nur fortgeschrittenes Alter und Komorbiditäten, sondern auch die prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren *del(17p)/TP53mut* bzw. *IGHVunmut* aufweisen. Die aktuell verfügbaren Optionen in der Erstlinientherapie der CLL zeigen bisher keine zufriedenstellenden tiefen Remissionen bei diesen Patienten (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Daher besteht besonders in Teilpopulation III ein hoher therapeutischer Bedarf an Therapien, die eine tiefe Remission erzielen können. Diese Lücke kann durch Ven-Obi geschlossen werden, das auch bei diesen Patienten mit ungünstiger Prognose sehr gute Ergebnisse zur MRD-Negativität sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark zeigt, und zwar unabhängig vom Vorliegen von *TP53*-Aberrationen oder vom *IGHV*-Mutationsstatus, und damit diesen Patienten eine therapiefreie Zeit ermöglicht.

Die Gegenüberstellung von Studienergebnissen zu Ven-Obi und Ibrutinib scheint darauf hinzudeuten, dass unter Ven-Obi ähnliche Raten bei OS und PFS erreicht werden wie unter Ibrutinib. Ein leichter Vorteil für Ven-Obi zeigt sich bei der Tiefe des Ansprechens, da im Vergleich zu Ibrutinib unter Ven-Obi höhere CR-Raten erreicht werden. Ven-Obi bietet im Vergleich zu Ibrutinib eine zeitlich definierte Therapiedauer von unter einem Jahr, ohne die Nebenwirkungen und Einschränkungen einer medikamentösen (Dauer-)Therapie.

Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es im Bereich der Erstlinientherapie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, insbesondere bei den hier betrachteten Hochrisikopatienten mit *TP53*-Aberrationen oder Patienten mit dem prognostisch ungünstigen *IGHVunmut*, keine Therapie, die gut verträglich war und mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr eine tiefe und langanhaltende Remission zeigte. Die Möglichkeit, ein nicht

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

zytotoxisches Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar.

Für Teilpopulation III ist zusammenfassend für Ven-Obi zur Behandlung einer nicht vorbehandelten CLL **ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abzuleiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wurden anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie CLL14 und des medizinischen Bedarfs in der Indikation CLL im Rahmen der Zulassungserweiterung in Europa als Zielpopulation charakterisiert.

Die Zielpopulation umfasst drei Teilpopulationen, die sich hinsichtlich des Vorliegens von *TP53*-Aberrationen, des reduzierten Allgemeinzustands<sup>1</sup> sowie des *IGHV*-Mutationsstatus unterscheiden. Diese wurden für das Dossier zur Nutzenbewertung wie folgt definiert:

- Teilpopulation I – FCR-geeignet:  
Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:
  - kein del(17p)
  - kein *TP53*mut
  - *IGHV*mut
  - Alter ≤ 65 Jahre
  - kein reduzierter Allgemeinzustand<sup>1</sup>
- Teilpopulation II – FCR-ungeeignet:  
Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:
  - kein del(17p)
  - kein *TP53*mut
  - *IGHV*mut
  - Alter > 65 Jahre und/oder reduzierter Allgemeinzustand<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Reduzierter Allgemeinzustand definiert als CIRS > 6 oder CrCl < 70 mL/min

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Teilpopulation III – CIT-ungeeignet:  
Die Patienten müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - del(17p)
  - TP53mut
  - IGHVunmut

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die CLL ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Verursacht durch die höhere Anfälligkeit für Infektionen haben Patienten mit CLL sowohl ein hohes Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko. Grundsätzlich bleibt die CLL – mit Ausnahme einer Stammzellentransplantation, die in der Erstlinie jedoch nicht empfohlen wird – unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung und Überlebenszeitverlängerung ist.

Für jüngere Patienten ohne Begleiterkrankungen oder Einschränkung der Nierenfunktion stellt FCR den Therapiestandard dar.

Für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand oder Komorbiditäten wurde in der Vergangenheit vor allem Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper empfohlen.

Bei Patienten mit den Risikofaktoren del(17p), TP53mut oder IGHVunmut zeigen CIT eine geringere Wirksamkeit. Bei diesen Patienten bewirkt die Behandlung mit zielgerichteten Therapien wie Ibrutinib eine effektive Krankungskontrolle. Allerdings kann diese Dauertherapie bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen bzw. Komedikationen nur eingeschränkt eingesetzt werden. Zusätzlich können durch die Behandlung Therapieresistenzen entstehen.

Trotz der vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten konnte eine tiefe und langanhaltende Remission bei gleichzeitig begrenzter Therapiedauer bisher nicht in allen Patientengruppen erreicht werden. Insbesondere bei Patienten mit genetischem Risiko gibt es weiterhin einen hohen Bedarf an sicheren, verträglichen und hoch wirksamen Therapien mit langanhaltendem Therapieerfolg. Auch für die älter und komorbider werdende Population der Patienten mit CLL sind Kombinationstherapien mit innovativen Therapien statt der bisher verwendeten Kombinationen mit zytotoxischen Chemotherapien von großer Bedeutung.

Weiterhin besteht ein Bedarf an Therapien mit einem konsistenten Therapieerfolg über alle Risikogruppen. Mit der CLL14-Studie kann gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Ven-Obi unabhängig von spezifischen Patientencharakteristika und Prognosefaktoren ist und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Therapie den therapeutischen Bedarf auch für Patienten mit prognostisch ungünstigen Risikofaktoren deckt.

Vor der Verfügbarkeit von Ven-Obi gab es keine Therapie, die bei dieser älteren und komorbiden Patientenpopulation mit einer zeitlich definierten Therapiedauer von unter einem Jahr eine tiefe und langanhaltende Remission zeigt und gleichzeitig gut verträglich ist. Die Möglichkeit, ein nicht zytotoxisches Anti-CLL-Regime nach einer festen Therapiedauer beenden zu können, stellt einen bisher nicht erreichten Therapieerfolg dar. Die behandlungsfreie Zeit kann in vielerlei Hinsicht zur Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens beitragen, wie der Erhöhung der Lebensqualität, der Vermeidung von (Langzeit-)Toxizitäten oder der Minimierung des Risikos von Resistenzbildungen. Eine zeitliche Begrenzung der Therapie mit anschließender therapiefreier Zeit wirkt sich, besonders im Vergleich zu einer Dauertherapie, auch positiv auf die Therapiekosten aus.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation I (FCR-geeignet)	724
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	326
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	2.041
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	beträchtlich (Hinweis)	326
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>b</sup> nicht angezeigt ist	nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	2.041

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der *IGHV*-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.

CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; *IGHV*: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; *TP53mut*: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	1. Jahr: 93.560,86 € 2. Jahr: begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	1. Jahr: 93.560,86 € 2. Jahr: begrenzte Therapiedauer, daher keine weitere Behandlung

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
CIT: Chemoimmuntherapie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>ZVT Teilpopulation I (FCR-geeignete Population)</b>				
A	Teilpopulation I (FCR-geeignet)	Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	25.036,05 €
<b>ZVT Teilpopulation II (FCR-ungeeignete Population)</b>				
A	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	Bendamustin+ Rituximab (hohe Bendamustin-Dosierung)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	26.917,00 €
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	Bendamustin+ Rituximab (niedrige Bendamustin-Dosierung)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	26.205,96 €
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	Chlorambucil+ Obinutuzumab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	28.879,31 € – 29.219,06 € <sup>b</sup>
	Teilpopulation II (FCR-ungeeignet)	Chlorambucil+ Rituximab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	20.240,91 € – 20.580,66 € <sup>b</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>ZVT Teilpopulation III (CIT-ungeeignete Population)</b>				
A	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	Ibrutinib 1. Jahr	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>c</sup> nicht angezeigt ist	77.914,20 €
	Teilpopulation III (CIT-ungeeignet)	Ibrutinib 2. Jahr	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit del(17p) und/oder TP53mut oder für die eine CIT aus anderen Gründen <sup>c</sup> nicht angezeigt ist	77.914,20 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Basierend auf historischen, klinischen Studien mit Chlorambucil sowie klinischer Alltagspraxis kann die Behandlungsdauer von Chlorambucil zwischen 6 und 12 Zyklen variieren, weswegen eine Spanne von 6 – 12 Zyklen angegeben wird.</p> <p>c: Von Patienten, für die eine CIT aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, sind beispielsweise Patienten umfasst, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Ansprechen auf eine CIT zu erwarten ist. Der <i>IGHV</i>-Mutationsstatus kann dabei im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers als Kriterium zur Abgrenzung von Patientenpopulationen Berücksichtigung finden.</p> <p>CIT: Chemoimmuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; <i>IGHV</i>: variable Cluster der schweren Ketten eines Immunglobulinmoleküls; TP53mut: Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss gemäß der Fachinformation über 5 Wochen schrittweise bis zur Tagesdosis von 400 mg erhöht werden. Dadurch wird eine schrittweise Verringerung der Tumorlast und des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) erreicht.

Bei Kombination mit Obinutuzumab wird Venetoclax über insgesamt 12 Zyklen angewendet, wobei jeder Zyklus 28 Tage umfasst: 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen Venetoclax-Monotherapie.

Die Anwendung von Obinutuzumab erfolgt mit 100 mg im Zyklus 1 am Tag 1, gefolgt von 900 mg, die am Tag 1 oder 2 angewendet werden. 1.000 mg werden an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 1 und am Tag 1 jedes nachfolgenden 28-Tage-Zyklus angewendet. Insgesamt erfolgt die Anwendung über 6 Zyklen.

Das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax wird im Zyklus 1 am Tag 22 begonnen und bis zum Zyklus 2, Tag 28 fortgesetzt. Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas beträgt die empfohlene Dosis von Venetoclax 400 mg einmal täglich ab Tag 1 des Zyklus 3 von Obinutuzumab bis zum letzten Tag des Zyklus 12.

Venetoclax kann zu einer raschen Verkleinerung der Tumorlast führen. In der Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines TLS. Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, u. a. Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Venetoclax-Behandlung erhöht. Das Risiko steigt im Fall einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Vor Einleitung der Venetoclax-Behandlung muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung erfolgen. Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden. Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytstatus, die gegebenenfalls durch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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, insbesondere für Patienten mit hohem TLS-Risiko, nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine Hospitalisierung zu Behandlungsbeginn nötig sein. Eine Hospitalisierung bei darauffolgenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten die Maßnahmen intensiviert werden.

Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, bei Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A (CYP3A)-Inhibitoren notwendig sein.

Neben TLS wurden bei mit Venetoclax behandelten Patienten Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Daher soll während des Behandlungszeitraums das große Blutbild überwacht werden. Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis mit fatalem Ausgang, wurden berichtet. Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich, bei Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen.

Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung mit Venetoclax sowie danach bis zur Erholung der B-Zellen 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 damit 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.