

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Rituximab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: CIT-Population

Der pU zieht für Fragestellung 1 die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MURANO heran, in der Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab verglichen wurde. Daten dieser Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Studie MURANO nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten der Studie einheitlich Bendamustin + Rituximab erhielten. Der pU führt keine stichhaltigen Argumente an, weshalb diese Kombination für alle Patientinnen und Patienten der CIT-Population der Studie MURANO die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Zusammenfassend legt der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Hochrisikopopulation

Der pU zieht für Fragestellung 2 ebenfalls die RCT MURANO heran. Die vom pU betrachteten Daten erlauben keine Aussage zum Zusatznutzen von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung.

Zusammenfassend legt der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Venetoclax + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist ^c	eine patientenindividuelle Chemoimmuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie ^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten ^b mit CLL und mindestens einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemoimmuntherapie aus anderen Gründen nicht geeignet ist ^e	Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab oder Best supportive Care ^f	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
c: In der Bewertung als CIT-Population bezeichnet.
d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen gemäß G-BA Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR) und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR) etablierte und zugelassene Therapieoptionen dar. Für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und ohne 17p-Deletion ist die Wirkstoffkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.
e: In der Bewertung als Hochrisikopopulation bezeichnet.
f: Best supportive Care nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat; als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BR: Rituximab in Kombination mit Bendamustin; CIT: Chemoimmuntherapie; ClbR: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.