

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (im Folgenden Ibrutinib + Obinutuzumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Der G-BA hat zwischen 3 verschiedenen Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Populationen der verschiedenen Fragestellungen folgende Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Therapie) infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Für Fragestellung 1 und Fragestellung 3 folgt der pU der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 weicht der pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab, als dass er Kombinationstherapien mit Ofatumumab ausschließt, da die Zulassung von Ofatumumab zurückgezogen wurde. Der pU wählt aus den verbleibenden Optionen die Kombinationstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FCR) für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

Studienpool und Studiencharakteristika

In die vorliegende Bewertung wurde die Studie iLLUMINATE eingeschlossen

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab.

In der Studie iLLUMINATE wurden Erwachsene mit unbehandelter, gemäß International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) eingeschlossen, bei denen

eine durch Computertomografie (CT) messbare Lymphknotenvergrößerung vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten entweder ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – musste zusätzlich ein gewisser Grad an Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6) oder eine Nierenfunktionsstörung oder eine Deletion auf Chromosom 17 (del17p) oder eine Mutation des Tumor Proteins p53 (TP53) vorliegen.

In die Studie iLLUMINATE wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine FCR-Therapie geeignet ist oder nicht. Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist. Dies sind 73 Erwachsene im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 72 Erwachsene im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

Ibrutinib wurde im Interventionsarm bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten 1-mal täglich in einer Dosierung von 420 mg oral verabreicht. Obinutuzumab wurde in beiden Studienarmen über jeweils 6 Zyklen (à 28 Tage) in einer Dosierung von je 1000 mg intravenös verabreicht. Chlorambucil wurde im Vergleichsarm über 6 Zyklen verabreicht, die Dosierung war dabei abhängig vom Körpergewicht. Unter Berücksichtigung der Fachinformationen zu allen 3 Wirkstoffen erfolgte die Behandlung sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm der Studie iLLUMINATE ohne relevante Abweichungen von den Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie iLLUMINATE war das progressionsfreie Überleben (PFS). Unter patientenrelevanten sekundären Endpunkten wurden Endpunkte zu Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben. Eine Erhebung von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte in der Studie nicht.

Die Studie ist noch laufend. Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.03.2018. Der 2. Datenschnitt stammt vom 26.02.2019 und war nicht präspezifiziert. Im Rahmen des Extension of indication variation assessment report – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Rapporteur's preliminary assessment report vom 18.02.2019 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen weiteren Datenschnitt gefordert. Wegen der zeitlichen Nähe wird davon ausgegangen, dass es sich beim 2. Datenschnitt um den von der EMA nachgeforderten Datenschnitt handelt. Der 2. Datenschnitt wird aufgrund des höheren Informationsgehalts für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig und für alle anderen Endpunkte als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde erhoben mit der EQ-5D VAS, operationalisiert als Änderung zum Auswertungszeitpunkt (Progression oder Studienende) im Vergleich zu Baseline. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie iLLUMINATE wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie Alter. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs

In der Studie iLLUMINATE wurde ein Ereignis als Abbruch wegen UEs erfasst, wenn die Gabe von ≥ 1 der Kombinationspartner im Interventionsarm (Ibrutinib + Obinutuzumab) bzw. im Vergleichsarm (Chlorambucil + Obinutuzumab) aufgrund von UEs abgebrochen wurde. Die Therapie mit dem jeweils anderen Kombinationspartner wurde planmäßig weitergeführt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Spezifische UEs

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit

Für die Endpunkte Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Übelkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

- Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen kann das Hazard Ratio (HR) nicht geschätzt werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Im Interventionsarm trat jedoch lediglich 1 Ereignis auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Herzerkrankungen

Für den Endpunkt Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab. Darüber hinaus zeigen sich für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht sowie CIRS-Status. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird das Ergebnis zum Merkmal Geschlecht herangezogen. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Männer somit nicht belegt.

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab, der Unterschied ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei stellt der pU für Ibrutinib + Obinutuzumab Ergebnisse aus seiner eigenen Studie iLLUMINATE sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ibrutinib Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen aus den Publikationen von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 deskriptiv gegenüber.

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch und Aussagen zum Zusatznutzen sind i. d. R. allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die Unterschiede in den vom pU präsentierten Ergebnissen sind nicht ausreichend groß, um einen dramatischen Effekt zu zeigen, und könnten daher auch allein auf systematischer Verzerrung basieren.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien liegen ausschließlich Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Gesamtansprechen vor. Für weitere patientenrelevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib abzuleiten. Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Ibrutinib + Obinutuzumab ist somit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive Effekte und ein negativer Effekt in den Endpunktkategorien zu Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich nur für die Subgruppe der Frauen. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Geschlecht.

Frauen

Für Frauen zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, bei dem Endpunkt SUEs mit dem Ausmaß beträchtlich sowie dem Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich. Weitere positive Effekte zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Den positiven Effekten steht als negativer Effekt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt überwiegen für Frauen die positiven Effekte. Alle positiven und negativen Effekte zeigen sich jedoch ausschließlich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere bzw. nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib liegen lediglich zu 2 weiteren Endpunkten

(Gesamtüberleben sowie Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) Daten vor. Die Ergebnisse zu diesen 2 Endpunkten sind zwar nicht signifikant bzw. nicht relevant, jedoch fallen sie tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab aus. Endpunkte zur patientenrelevanten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie iLLUMINATE nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es aus den genannten Gründen für Frauen mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Männer

Für Männer zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen entsprechen die Effekte denen, wie sie für die Frauen beschrieben wurden. Die positiven sowie negativen Effekte in dieser Kategorie heben sich weitestgehend gegeneinander auf. Wie bei den Frauen wird auch bei den Männern berücksichtigt, dass über die Nebenwirkungen hinaus lediglich zu 2 weiteren Endpunkten Daten vorliegen, welche tendenziell zum Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab ausfallen.

Insgesamt ist für Männer mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib + Obinutuzumab für diese Population nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab.

Tabelle 3: Ibrutinib + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab <i>oder</i> Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt
3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht infrage kommt	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.