

## 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 Venetoclax gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber 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 Venetoclax + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b>
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 angezeigt ist	Ibrutinib

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, 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 des 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 p53

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) infrage kommt (FCR-Therapie geeignet)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (FCR-Therapie nicht geeignet)
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit einer Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder eine Mutation des Gens des Tumorsuppressorproteins p53 (TP53) oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

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

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: FCR-Therapie geeignet**

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

#### **Ergebnisse für Fragestellung 2: FCR-Therapie nicht geeignet**

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 eine Teilpopulation (Teilpopulation 2) der von ihm eingeschlossenen Studie CLL14 heran.

Die Studie CLL14 ist jedoch zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 2 nicht geeignet. Zudem bildet die vom pU zugeschnittene Teilpopulation 2 die Population der Fragestellung 2 nicht vollständig ab.

Bei der Studie CLL14 handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL und Komorbiditäten.

In der Studie CLL14 wurde Chlorambucil initial über 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab verabreicht, gefolgt von einer Monochemotherapie mit Chlorambucil über weitere 6 Zyklen. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält zwar keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie. Die S3-Leitlinie empfiehlt jedoch eine Kombinationstherapie mit

Chlorambucil und Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit CLL über 6 Zyklen durchzuführen. Eine längere Gabe von Chlorambucil über insgesamt 12 Zyklen kann sich sowohl auf Nutzen- wie auch auf Schadenendpunkte auswirken. Der pU legt keine hinreichenden Daten dazu vor, welche die Einschätzung erlauben würden, dass eine längere Gabe von Chlorambucil keine Auswirkungen auf das Auftreten von UEs im Vergleichsarm hat

Der pU bildet aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 2 Teilpopulationen. Teilpopulation 2 umschließt 148 Patientinnen und Patienten, für die dem pU nach eine FCR-Therapie nicht infrage kommt; diese Teilpopulation zieht der pU für Fragestellung 2 heran. Teilpopulation 3 besteht aus 258 Patientinnen und Patienten, für welche dem pU nach eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist; diese Teilpopulation zieht der pU für Fragestellung 3 heran.

Für Fragestellung 2 kommen all jene Patientinnen und Patienten der Studie CLL14 infrage, für die keine Gründe gegen eine Chemo-Immuntherapie sprechen. Der pU zieht neben dem Vorliegen einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation und dem Alter (> 65 Jahre) auch den IGHV-Mutationsstatus als Kriterium zur Unterscheidung von Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, heran. So ordnet er alle Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) mit mutiertem IGHV-Gen, aber ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation der Fragestellung 2 zu. Patientinnen und Patienten, die ein unmutiertes IGHV-Gen oder eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen, ordnet er unabhängig vom Alter der Fragestellung 3 zu. Dies führt dazu, dass Patientinnen und Patienten allein aufgrund ihres IGHV-Mutationsstatus Teilpopulation 3 (Patientinnen und Patienten, für die Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist) zugeordnet wurden, was als nicht sachgerecht angesehen wird.

Es gibt bisher keine hinreichende Evidenz, dass Patientinnen und Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Gen grundsätzlich keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Für Fragestellung 2 sollte eine Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus analysiert werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse zu Fragestellung 2 nicht verwertbar, da nicht abgeschätzt werden kann wie sich die längere Gabe von Chlorambucil im Vergleichsarm auf Endpunkte zum Schaden und Nutzen auswirkt. Darüber hinaus bildet Teilpopulation 2 des pU möglicherweise nicht vollständig die Population der Patientinnen und Patienten ab, für die eine FCR-Therapie nicht geeignet ist, die aber mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden könnten.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Ergebnisse für Fragestellung 3: Chemo-Immuntherapie nicht geeignet**

Der pU identifiziert keine Studie die einen direkten Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib erlaubt.

Jedoch argumentiert er, dass in der Studie CLL14 auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen seien, für welche eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist und welche somit für Fragestellung 3 geeignet wären. Diese Teilpopulation grenzt der pU über das Vorliegen einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation und dem IGHV-Mutationsstatus ein.

Da in der Studie CLL14 kein Vergleich gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist diese Studie nicht geeignet um einen Zusatznutzen für Fragestellung 3 abzuleiten.

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

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

#### ***Fragestellung 1: FCR-Therapie geeignet***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + 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 Venetoclax + Obinutuzumab ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: FCR-Therapie nicht geeignet***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, legt der pU keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen für Venetoclax + Obinutuzumab ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

#### ***Fragestellung 3: Chemo-Immuntherapie nicht geeignet***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Venetoclax + Obinutuzumab ist somit für Fragestellung 3 nicht belegt.

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

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

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <b>Chlorambucil in Kombination</b> mit Rituximab oder <b>Obinutuzumab</b>	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 angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, 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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des 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 p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.