

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 Obinutuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (im Folgenden Obinutuzumab + Chlorambucil) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab + Chlorambucil

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist	Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil
a. Der G-BA geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nicht zu berücksichtigen sind, da eine Chemoimmuntherapie für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht angezeigt ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie CLL11 eingeschlossen.

Allerdings sind die im Dossier des pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist

daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie CLL11 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studiendesign

Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine randomisierte, 3-armige, unverblindete Phase-III-Studie zum Vergleich von Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil und Chlorambucil als Monotherapie. Für die vorliegende Bewertung sind die Behandlungsarme Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil relevant.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Score > 6 und / oder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min aufweisen.

Insgesamt wurden in einem 2-stufigen Randomisierungsverfahren 333 Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil und 330 Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil zugeteilt.

Die Studie war nicht explizit darauf ausgerichtet, Patientinnen und Patienten einzuschließen, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht infrage kommt. Der pU legt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen Auswertungen einer relevanten Teilpopulation vor, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht infrage kommt. Zum finalen Datenschnitt (2017) sind dies 256 Patientinnen und Patienten im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm und 242 Patientinnen und Patienten im Rituximab + Chlorambucil-Arm.

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen weitgehend gemäß Fachinformation. Allerdings gab es mehrere Änderungen im Studienprotokoll im Verlauf der Studie, welche die Prämedikation und Aufteilung der 1. Dosis von Obinutuzumab betrafen mit dem Ziel, das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu verringern. Daher erfolgte die Prämedikation bei Patientinnen und Patienten, die Obinutuzumab erhielten, erst mit Version G des Studienprotokolls vollständig fachinformationskonform.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Ergebnisse unvollständig vorgelegt

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CLL11 sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht

möglich, sodass die Ergebnisse der Studie CLL11 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zum finalen Datenschnitt

Die finale Auswertung der Studie CLL11 erfolgte mit dem Datenschnitt vom 10.10.2017. Für diesen finalen Datenschnitt legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU jedoch ausschließlich Auswertungen zum Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013 vor. Abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage liegen somit zu keinem der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, Auswertungen für alle erhobenen relevanten Endpunkte vor. Dabei ist davon auszugehen, dass für die patientenberichteten Endpunkte zum finalen Datenschnitt weitere Daten in bedeutsamem Umfang hinzukommen.

Keine Auswertungen zu den Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation

Der pU legt im Modul 4 A Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie vor, während er für die anderen Endpunktkategorien Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlegt.

Die vom pU gebildete relevante Teilpopulation besteht lediglich aus ca. 75 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation. Der pU legt nicht plausibel dar, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation zu den Nebenwirkungen auf die relevante Teilpopulation anwendbar sind.

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Auch die Angaben des pU zu den häufigen unerwünschten Ereignissen sind unabhängig von dem zuvor geschilderten Problem bei der ausgewerteten Population bereits für die Gesamtpopulation nicht vollständig. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten. Eine vollständige Darstellung dieser häufigen UEs (getrennt nach UEs ohne weitere Differenzierung, schwerwiegende UEs (SUEs), UEs differenziert nach Schweregrad) ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofils sowie die Auswahl spezifischer UEs unverzichtbar.

In Modul 4 A seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich UEs dar, die mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in einem Studienarm aufgetreten sind, sowie SUEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm. Gemäß Dossievorlage sind jedoch zusätzlich alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Somit sind die Angaben zu den häufigen UEs im Dossier des pU unvollständig. Eine Darstellung der häufigen UEs sowie eine Auswahl spezifischer UEs basierend auf den in der Studie CLL11 aufgetretenen UEs ist damit für die Nutzenbewertung nicht möglich.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. Insbesondere aufgrund der fehlenden Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zum finalen Datenschnitt wie auch der von der Dossievorlage abweichenden Darstellung der häufigen UEs sind die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist, insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Obinutuzumab + Chlorambucil gegenüber der 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 Obinutuzumab + Chlorambucil.

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

Indikation^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist	Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil	Zusatznutzen nicht belegt
a. Der G-BA geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nicht zu berücksichtigen sind, da eine Chemoimmuntherapie für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht angezeigt ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Obinutuzumab + Chlorambucil festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.