

I 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 (in Kombination mit Venetoclax) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.01.2023 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Venetoclax

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b, c}	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d, e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e, f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e, f}
<p>a. Dargestellt ist 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>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>e. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation / einer unmutierten IGHV.</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab aus.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie GLOW. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene, RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax mit Chlorambucil + Obinutuzumab.

In die Studie wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder einer Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (Stand 2008) behandlungsbedürftig sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – musste zusätzlich ein gewisser Grad an Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6) oder eine Nierenfunktionsstörung vorliegen. Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten auf den Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax und 105 Patientinnen und Patienten auf den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert.

In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kam oder nicht. Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation vor, für die gemäß verschiedener Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Mutationsstatus von 17p, TP53 und der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette [IGHV]) eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab geeignet ist. Dies sind 23 Patientinnen und Patienten im Ibrutinib + Venetoclax-Arm und 24 im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

Die Anwendung von Ibrutinib + Venetoclax im Interventionsarm sowie von Chlorambucil und Obinutuzumab im Vergleichsarm entspricht den Angaben der jeweiligen Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie GLOW ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen 4 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.02.2021. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 19.08.2021. Der 3. Datenschnitt vom 17.01.2022 war nicht präspezifiziert und wurde von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gefordert. Der 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 war nicht präspezifiziert und erfolgte mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation.

Vom pU vorgelegter Datenschnitt kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation für den nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese in der Folge nicht weiter erhoben wurden. Da der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Vom pU vorgelegtes Dossier ist inhaltlich unvollständig

Gemäß den Modulvorlagen sollen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge primär die Ergebnisse der Teilpopulation zum 3. Datenschnitt vom 17.1.2022 relevant, da dieser im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von der EMA angefordert wurde. Diese Ergebnisse liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax 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 Ibrutinib + Venetoclax.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b, c}	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d, e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e, f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. 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>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>e. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation / einer unmutierten IGHV.</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist</p> <p>17p-Deletion: Deletion imkurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.