

Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The segments are arranged in two rows. The top row has 10 segments, and the bottom row has 8 segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the top row of segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-04

Version: 1.0

Stand: 24.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1543

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.01.2023

Interne Projektnummer

A23-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Christa Knebel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Christiane Balg
- Simone Heß
- Sabine Ostlender
- Kristina Schaubert
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Ibrutinib, Venetoclax, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT03462719

Keywords

Ibrutinib, Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT03462719

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ibrutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.25
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.26

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Venetoclax.....	I.6
Tabelle 3: Ibrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibrutinib + Venetoclax.....	I.10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	I.15
Tabelle 8: Ibrutinib + Venetoclax – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
11q-Deletion	Deletion auf Chromosom 11
17p-Deletion	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomografie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerkette)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53

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.

1.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ibrutinib (Stand zum 05.12.2022)
- bibliografische Recherche zu Ibrutinib (letzte Suche am 05.12.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ibrutinib (letzte Suche am 05.12.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ibrutinib (letzte Suche am 05.12.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibrutinib (letzte Suche am 09.02.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden neben der Studie GLOW die potenziell relevanten Studien CLL17 [2] und ERADIC [3] identifiziert, für die allerdings noch keine Ergebnisse vorliegen.

Die Studie CLL17 ist eine 3-armige RCT zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax mit Ibrutinib alleine sowie mit Obinutuzumab + Venetoclax. Insgesamt sollen 897 Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL in die Studie eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt der Studie CLL17 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung potenziell relevant sind die Ergebnisse zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax mit Ibrutinib. Sponsor der Studie ist die German CLL Study Group. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen noch keine Ergebnisse der Studie CLL17 vor. Die finale Auswertung des primären Endpunkts wird für März 2027 erwartet.

In der seit 2019 laufenden RCT ERADIC wird Ibrutinib + Venetoclax mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) verglichen. In die Studie wurden 120 Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und ohne genetische Risikofaktoren eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie ist die minimale Resterkrankung. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Die Studie wird von der French Innovative Leukemia Organisation durchgeführt, einer der Sponsoren ist der pU. Erste Studienergebnisse werden für Dezember 2023 erwartet.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CLL3011 (GLOW ^d)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7,8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse

c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GLOW	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL / SLL ^b und durch CT messbarer Lymphknotenvergrößerung ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne 17p-Deletion oder bekannte TP53-Mutation^d ▪ ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre und mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CIRS > 6 oder ▫ geschätzte Kreatinin Clearance < 70 ml/min^e ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Ibrutinib + Venetoclax (N = 106) Chlorambucil + Obinutuzumab (N = 105) davon relevante Teilpopulation ^f : Ibrutinib + Venetoclax (n = 23) Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 24)	Screening: 30 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 Zyklen im Interventionsarm und 6 Zyklen im Vergleichsarm bzw. ▪ bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis Studienende	67 Studienzentren in Belgien, Dänemark, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 04/2018laufend 1. Datenschnitt 26.02.2021 ^g 2. Datenschnitt 19.08.2021 ^h 3. Datenschnitt 17.01.2022 ⁱ 4. Datenschnitt 25.08.2022 ^j	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien (2008) [9]</p> <p>c. ≥ 1 Lymphknoten mit einem Durchmesser von $> 1,5$ cm</p> <p>d. in > 10 % der Zellen</p> <p>e. nach Cockcroft-Gault-Formel</p> <p>f. Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt</p> <p>g. präspezifizierte Interimsanalyse geplant nach 71 PFS-Ereignissen (erfolgt nach 89 PFS-Ereignissen)</p> <p>h. vom pU als Datenschnitt für das erweiterte Follow-up bezeichnet</p> <p>i. Datenschnitt im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses</p> <p>j. Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation</p> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CT: Computertomografie; 17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IGHV: variable Segmente der Immunglobulin-Schwerkette; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
GLOW	<p>Ibrutinib 420 mg, oral, 1-mal/Tag über 15 Zyklen^a</p> <p>+</p> <p>Venetoclax, oral, 1-mal/Tag beginnend mit Zyklus 4</p> <p>Die Dosis wird schrittweise über 5 Wochen erhöht:</p> <p>Zyklus 4, Tag 1–7: 20 mg/Tag</p> <p>Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag</p> <p>Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag</p> <p>Zyklus 4, Woche 4: 200 mg /Tag</p> <p>ab Zyklus 5: 400 mg/Tag</p> <p>in Zyklen mit Venetoclax-Kombinationsbehandlung: gleichzeitige Einnahme von Ibrutinib und Venetoclax</p>	<p>Chlorambucil, 0,5 mg/kg KG, oral über 6 Zyklen^a jeweils an Tag 1 und Tag 15</p> <p>+</p> <p>Obinutuzumab, i. v. über 6 Zyklen^a</p> <p>Zyklus 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1: 100 mg ▪ Tag 2: 900 mg^b ▪ Tag 8 und Tag 15: 1000 mg <p>Zyklus 2–6: 1000 mg an Tag 1</p>
<p>Dosisanpassungen / Therapieunterbrechungen^c</p> <p>Ibrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen ≤ 28 Tage^d und Dosisreduktion bei UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 oder bei Entwicklung von Leberfunktionsstörungen mit anschließenden Dosisanpassungen nach Wiederaufnahme der Therapie^e <p>Venetoclax:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen^e und Therapieunterbrechungen^f aufgrund von Toxizitäten gemäß Fachinformation <p>Chlorambucil:</p> <p>Therapieunterbrechungen für ≤ 28 Tage bei Zytopenie^g oder nicht beherrschbarer, nicht-hämatologischer Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3 mit anschließenden Dosisanpassungen nach Wiederaufnahme der Therapie^h</p> <p>Obinutuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen für ≤ 28 Tageⁱ bei Toxizität ▪ keine Dosisanpassungen erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antileukämische Therapie eines CLL oder SLL ▪ chronische Einnahme von Kortikosteroiden ≥ 20 mg/Tag ≤ 7 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation und während der Studie ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 4 Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation und während der Studienbehandlung <p>Prämedikation und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flüssigkeitszufuhr ▪ Elektrolytausgleich ▪ Venetoclax: verpflichtende TLS-Prophylaxe: Flüssigkeitszufuhr; Allopurinol oder andere Xanthine Oxidase Inhibitoren ▪ Obinutuzumab: empfohlene Prophylaxe von Infusionsreaktionen: Analgetika, Antipyretika, Antihistaminika, Kortikosteroide^j 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Weitere erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ angemessene unterstützende Begleitbehandlung während der Studie ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim) ▪ Transfusionen ▪ antimikrobielle Prophylaxe (z. B. Sulfamethoxazol / Trimethoprim) ▪ Kortikosteroide (≤ 100 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) zur Behandlung aus nicht krebbedingten medizinischen Gründen (< 14 Tage) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikoagulation mit Warfarin oder gleichwertigen Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) im Vergleichsarm ▪ starke CYP3A-Inhibitoren im Interventionsarm ▪ jegliche antileukämische Therapie 	
	<p>a. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>b. Bei guter Verträglichkeit konnten die verbleibenden 900 mg bereits an Tag 1 verabreicht werden.</p> <p>c. Bei Abbruch einer Therapiekomponente wurde die jeweils andere planmäßig weitergeführt.</p> <p>d. Falls eine Toxizität > 28 Tage vorlag, sollte Ibrutinib endgültig abgesetzt werden, es sei denn, die Fortsetzung der Behandlung wurde vom Sponsor genehmigt.</p> <p>e. Bei Unterbrechung wegen UEs war die Dosisanpassung bzw. Wiederaufnahme der Therapie abhängig davon, wie oft das UE vorher bereits aufgetreten war.</p> <p>f. Ein Abbruch der Behandlung mit Venetoclax sollte in Betracht gezogen werden, falls eine Dosisreduktion auf < 100 mg für > 2 Wochen vorlag.</p> <p>g. entweder absolute Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{L}$ für ≥ 7 Tage oder Thrombozytenzahl $< 50\ 000/\mu\text{L}$ (mit Blutungen) oder Thrombozytenzahl $< 25\ 000/\mu\text{L}$ oder Hämoglobin $< 8,0$ g/dL</p> <p>h. nach der 1. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 75 % der ursprünglichen Dosis, nach der 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 50 % der ursprünglichen Dosis</p> <p>i. Falls eine Toxizität > 28 Tagen vorlag, sollte Obinutuzumab endgültig abgesetzt werden, es sei denn, die Fortsetzung der Behandlung wurde vom medizinischen Monitor genehmigt.</p> <p>j. 100 mg Prednison / Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon i. v. vor der ersten Gabe von Obinutuzumab verpflichtend</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450 3A; FI: Fachinformation; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TLS: Tumorlyse-Syndrom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine offene, multizentrische RCT zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Studie ist noch laufend.

In die Studie GLOW wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL / kleinzelliges lymphozytisches 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) [9] 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 – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen:

- Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6)
- Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel)

Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten auf den Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax und 105 Patientinnen und Patienten auf den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mutationsstatus der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) (mutiert vs. unmutiert vs. nicht auswertbar) sowie nach Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 11 (11q-Deletion) (ja vs. nein). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich eine Teilpopulation der Studie GLOW relevant (für weitere Ausführungen siehe unten).

Die Anwendung von Ibrutinib + Venetoclax im Interventionsarm entspricht den Angaben der Fachinformationen [10,11].

Chlorambucil und Obinutuzumab wurden im Vergleichsarm entsprechend der Fachinformationen verabreicht. Die Beschreibung der Kombinationstherapie von Chlorambucil + Obinutuzumab, einschließlich der Dosierung von Chlorambucil, ist der Fachinformation von Obinutuzumab zu entnehmen [12,13].

Nach Abbruch der Studienmedikationen (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen eingesetzt werden. Patientinnen oder Patienten beider Studienarme konnten nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Ibrutinib wechseln. Informationen dazu, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft oder zu anderen, nach Abbruch / Beendigung der Studienmedikation erhaltenen, Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Diese Angaben sind jedoch zur Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation erforderlich.

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

In die GLOW-Studie wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist laut Vorgaben des

G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (siehe Tabelle 4). Daher legt der pU in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.

Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pU verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können. Bei der Zusammenstellung dieser Teilpopulation berücksichtigt der pU diese Kriterien wie folgt:

- Hinreichende Kriterien (bei Erfüllen 1 Kriteriums kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage)
 - 17p-Deletion / TP53-Mutation
 - unmutierter IGHV-Status
 - Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)
 - Vorliegen einer Autoimmun-Zytopenie
- Kombinationskriterien (bei Erfüllen von mindestens 2 Kriterien kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage)
 - Alter > 65 Jahre
 - Allgemeinzustand: ECOG-PS \geq 2
 - Komorbiditäten: CIRS > 6
 - Anämie und / oder reduzierte Thrombozytenzahl

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pU somit für die vorliegende Fragestellung 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).

Bewertung des Vorgehens des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Für die Kriterien zur Eignung bzw. Nichteignung einer Therapie mit FCR bei Patientinnen und Patienten mit CLL besteht kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen Kriterien, die in Leitlinien, sowie in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im gleichen Anwendungsgebiet genannt werden [14-16]. Die vom pU angelegten Kriterien werden daher als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Datenschnitte

Die Studie GLOW ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 26.02.2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse)
- 2. Datenschnitt vom 19.08.2021: nicht präspezifizierte Follow-up-Analyse
- 3. Datenschnitt vom 17.01.2022: nicht präspezifizierter, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses geforderter Datenschnitt
- 4. Datenschnitt vom 25.08.2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation [17]

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.

Anwendung der Anhebungsregel nicht adäquat

Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib + Ventoclast wendet der pU die Anhebungsregel an. Der pU beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme. Die Wahrscheinlichkeit, auf Basis der Stichprobengröße in der relevanten Teilpopulation einen Effekt zu entdecken, der tatsächlich vorhanden ist, sei geringer, als würde man die komplette Studienpopulation heranziehen. Der pU beschreibt, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten

Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne. Der pU legt dar, die Erfüllung der formalen Kriterien der Anhebungsregel jeweils für alle Endpunkte zu prüfen.

Es ist richtig, dass laut Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden kann [18].

In der vorliegenden Situation argumentiert der pU, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Dies ist in der Studie GLOW jedoch nicht der Fall. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil + Obinutuzumab eine Therapie, die für diese Population nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Gemäß der Vorgabe des G-BA ist Chlorambucil + Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die zudem eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. In der nicht-Zielpopulation lagen bspw. bei 109 (66,5 %) der Patientinnen und Patienten ein unmutierter IGHV-Status und bei 9 (5,5 %) eine TP53-Mutation und somit genetische Risikofaktoren vor. Das Vorgehen des pU zur Anwendung der Anhebungsregel ist somit nicht sachgerecht.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: 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 im kurzen 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab der basierend auf den Ergebnissen der Studie GLOW einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. German CLL Study Group. Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (CLL17) [online]. 2022 [Zugriff: 22.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608318>.
3. French Innovative Leukemia Organisation. Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (ERADIC) [online]. 2022 [Zugriff: 15.03.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04010968>.
4. Janssen Research Development. Clinical Study Report - A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) - GLOW. 2021.
5. Janssen Research & Development LLC. A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (GLOW) [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462719>.
6. Janssen-Cilag International. A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) [online]. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77.
7. European Medicines Agency. Imbruvica; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 02.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Kater AP, Owen C, Moreno C et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evidence 2022; 1(7). <https://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>.

9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446-5456. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
10. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: Dezember 2022. 2022.
11. AbbVie Deutschland. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. 2022.
12. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019. 2019.
13. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro; Stand: September 2022. 2022.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) - Langversion 1.0. 2018.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-77_ibrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
17. Niemann CU, Munir T, Moreno C et al. 93 Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study [online]. 2022. URL: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper156070.html>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 15.03.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA18-01_Uebertragbarkeit-von-Studienergebnissen-auf-Teilpopulationen_Arbeitspapier_V1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ibrutinib

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(ibrutinib OR PCI-32765) AND (venetoclax OR ABT-199 OR GDC-0199)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(ibrutinib* OR PCI-32765 OR PCI32765 OR (PCI 32765)) AND (venetoclax* OR ABT-199 OR ABT199 OR (ABT 199) OR GDC-0199 OR GDC0199 OR (GDC 0199))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR PCI 32765) AND (venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR ABT 199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR GDC 0199)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen sind der behördlich genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMBRUVICA® entnommen und beziehen sich hier auf Anforderungen der Diagnostik für folgende Anwendungsgebiete:

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich Dosierung und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise:

Bei Toxizitäten (hämatologisch, nicht hämatologisch): Unterbrechung der Therapie abhängig u. a. vom Schweregrad. Detaillierte indikationsspezifische Dosisanpassungen einschließlich klinischer Konditionen zur Therapiewiederaufnahme siehe Fachinformation. Keine Dosisanpassung bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen;

Flüssigkeitszufuhr sowie Serumkreatinin überprüfen. Engmaschige Toxizitätsanzeichenüberwachung bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung Empfehlungen für niedrigere Dosierungen beachten, einschließlich Toxizitätsanzeichen. Nicht empfohlen bei schwerer Leberfunktionsstörung. Keine Daten zur Behandlung bei Vorliegen schwerer Herzerkrankungen. Keine Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Warnhinweise zu blutungsassoziierten Ereignissen (mit und ohne Thrombozytopenie) beachten. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten nicht gleichzeitig mit Imbruvica® einnehmen. Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko für schwere Blutungen. Auf Anzeichen und Symptome für Blutungen ist zu achten. Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl, VitaminE-Präparate vermeiden. Besondere Sorgfalt bei Therapie mit Antikoagulantien. Therapieunterbrechung bei chirurgischen Eingriffen beachten. Erwägen einer Unterbrechung bei Leukostase und Maßnahmen wie Hydratation, Leukopherese. Überwachung von Krankheitsstatus/Milzgröße nach Absetzen/Unterbrechung der Behandlung im Hinblick auf Milzruptur. Überwachung auf Infektionsanzeichen (bis hin zu Sepsis, neutropenische Sepsis, bakterielle, virale oder mykotische Infektionen), Fieber, Neutropenien. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen/Symptomen bei der Differentialdiagnose eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie in Betracht ziehen. Monatliche Blutbildkontrolle auf Zytopenien. Regelmäßige Überwachung auf Vorhofflimmern, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz vor allem bei Patienten mit kardialen Vorereignissen in der Anamnese, akuten Infektionen und kardialen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und vorbestehenden Herzrhythmusstörungen. Vor Behandlungsbeginn eine angemessene klinische Anamnese der kardialen Vorerkrankungen und eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen. Alternativbehandlungen erwägen bei Vorhofflimmern und Antikoagulantien-Therapie. Risikoabwägung bei Patienten mit verkürztem QT-Intervall. Regelmäßige Überwachung auf zerebrovaskuläre Vorfälle (einschließlich transienter ischämischer Attacken und ischämische Schlaganfälle), Tumorlysesyndrom, nichtmelanozytärem Hautkrebs, Hepatitis-B-Reaktivierung, Hypertonie, hämophagozytische Lymphohistiozytose (klinische Anzeichen und Symptome für systemische Hyperinflammation), indikative Symptome für interstitielle Lungenerkrankungen, entsprechende Maßnahmen falls erforderlich. Arzneimittelinteraktionen gemäß Fachinformation beachten. Äußerst zuverlässige Verhütung bei Frauen mit Konzeptionsmöglichkeit und bis zu 3 Monate nach Therapieende. Keine Anwendung während einer Schwangerschaft. Unterbrechung während der Stillzeit. Geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der Risikomanagementplan von IMBRUVICA 140 mg, 280 mg, 420 mg und 560 mg Filmtabletten geht auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Hämorrhagie*
- Hepatotoxizität (einschließlich Leberversagen)*
- Vorhofflimmern*
- Ventrikuläre Tachyarrhythmien*
- Hypertonie*
- Ischämischer Schlaganfall*
- Herzinsuffizienz*

Wichtige potenzielle Risiken:

- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)*
- Infektionen (einschließlich virale Reaktivierung)*
- Herzrhythmusstörungen (ohne Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien)*
- Andere Malignitäten (ohne nicht-melanozytärer Hautkrebs)*

Fehlende Informationen:

- Anwendung bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TP53	Gen des Tumorproteins p53

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Ibrutinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Außerdem wird in der vorliegenden Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Zusätzlich zur gesamten Zielpopulation liefert der pU Angaben zu folgenden Teilpopulationen: Patientinnen und Patienten mit und ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren¹. Die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren unterteilt der pU des Weiteren im Hinblick auf die Eignung bzw. Nichteignung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) als Therapie. Die Herleitung der Teilpopulationen wird nicht beschrieben und nicht bewertet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien. Dabei solle ein anhaltendes Ansprechen, eine Verzögerung der Krankheitsprogression, Symptomlinderung und ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Dies diene der Langzeitkontrolle der Erkrankung und der Überlebenszeitverlängerung.

¹ Als genetische Risikofaktoren werden auf Basis der Angaben des G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) / eines Gens des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) / einer unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU beziffert die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf 3227 bis 3280. Er erläutert, dass er für die Ermittlung dieser Spanne die Beschlüsse zu Ibrutinib aus dem Jahr 2016 heranzieht [2,3] und eine Steigerungsrate von 1 % pro Jahr berücksichtigt. In den herangezogenen Beschlüssen sind Anzahlen zu verschiedenen Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL enthalten. Der pU liefert keine Angaben dazu, welche Anzahlen er für seine Herleitung entnommen hat. Auf Basis der nachfolgenden Ausführungen lässt sich die vom pU ermittelte Spanne (3227 bis 3280) wie folgt nachvollziehen:

In den Beschlüssen zu Ibrutinib wurden mit Bezug auf die Erstlinientherapie der CLL folgende Anzahlen in der GKV für die Teilpopulationen ausgewiesen:

- ca. 1810 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt [2]
- ca. 810 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt [2]
- ca. 220 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder keine Mutation des Gens des Tumorstaproteins p53 (TP53) aufweisen [2]
- 200 bis 300 Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist [3]

Die Teilpopulationen bilden als Gesamtheit die GKV-Zielpopulation des damaligen Anwendungsgebiets ab, welche erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL umfasst. Dies entspricht der aktuell zu betrachteten GKV-Zielpopulation.

Durch Summierung der Anzahlen in den Teilpopulationen ergibt sich eine Spanne von 3040 bis 3090 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dabei wird für die Untergrenze der untere Wert der Patientengruppe mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, zugrunde gelegt (200 Patientinnen und Patienten). Für die Obergrenze wird der Mittelwert dieser Patientengruppe herangezogen (250 Patientinnen und Patienten). Ausgehend von diesen Anzahlen aus dem Jahr 2016 ergibt sich mithilfe einer Steigerungsrate von 1 % pro Jahr eine auf das Jahr 2022 hochgerechnete und vom pU ermittelte Anzahl von 3227 bis 3280 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den vom pU herangezogenen Beschlüssen beruhen auf Dossiers aus den Jahren 2014 und 2016 [4-6]. Wie in den entsprechenden Dossierbewertungen beschrieben, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, unsicher (200 bis 300 Patientinnen und Patienten) [7,8]. Die Gesamtanzahl der restlichen Teilpopulationen (ca. 2840 Patientinnen und Patienten) wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als plausibel eingeschätzt [9]. Im Hinblick auf die verwendete Steigerungsrate in Höhe von 1 % ergeben sich geringe Unsicherheiten. Nichtsdestotrotz bewegt sich die Anzahl in Höhe von 3227 bis 3280 in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch 10-Jahres-Prävalenz der CLL bis zum Jahr 2026 um – wie bereits bei der GKV-Zielpopulation angenommen (siehe Abschnitt II 1.3.1) – 1 % pro Jahr steigt. Dies solle ein konservatives Szenario widerspiegeln. Jedoch werden diese Zahlen nicht begründet.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b, c}	3227–3280	Die Angabe ist trotz geringer Unsicherheiten im Hinblick auf die verwendete Steigerungsrate in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angaben des pU b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL benannt:

- Ibrutinib oder
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder
- FCR (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren² und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren² und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren² und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen – sofern zu entnehmen – den Fachinformationen [1,10,11]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben nicht im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation, sondern im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“.

Die Behandlungsdauer von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax beträgt laut Fachinformation insgesamt 15 Zyklen zu je 28 Tagen (Ibrutinib als Einzelsubstanz zunächst für 3 Zyklen, gefolgt von 12 Zyklen mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax) [1]. Der pU stellt die Kosten für die gesamte Behandlungsdauer von 420 Tagen dar. Diese verteilt er auf das 1. Behandlungsjahr (365 Tage) und das 2. Behandlungsjahr (55 Tage).

Da in der entsprechenden Fachinformation für Ibrutinib (sowohl in der Kombination mit Obinutuzumab und Rituximab als auch in der Monotherapie) [1] als zweckmäßige Vergleichstherapie keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diesen

² Als genetische Risikofaktoren werden auf Basis der Angaben des G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder einer unmutierten IGHV.

Wirkstoff in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Kombinationstherapien Chlorambucil in Kombination mit Rituximab sowie Bendamustin in Kombination mit Rituximab lassen sich den jeweiligen Fachinformationen keine präzisen Angaben zur Behandlungsdauer entnehmen. Für beide Kombinationstherapien legt der pU 6 Behandlungszyklen zu je 28 Tagen ohne ausreichende Quellenangaben zum Behandlungsschema zugrunde. Nichtsdestotrotz lässt sich seine Angabe in den Tragenden Gründen des Verfahrens zu Obinutuzumab mit der Indikation CLL aus dem Jahr 2021 und den dort zitierten Publikationen wiederfinden [12-14].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,10,11]. Teilweise befinden sich die entsprechenden Angaben nicht im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation, sondern im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Der vom pU zugrunde gelegte Verbrauch pro Gabe für die Wirkstoffe der Kombinationstherapien Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab entspricht jeweils den Angaben der in Abschnitt II 2.1 erwähnten Tragenden Gründen und der dort zitierten Publikationen [12-14].

Der Verbrauch von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel [15] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [16] zugrunde. Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [16] zugrunde.

Bei den Wirkstoffen mit einer zeitlich begrenzten Behandlungsdauer berücksichtigt der pU nicht den Verwurf, der am Ende der Behandlung entstehen kann (wie bei Rituximab, Bendamustin, Chlorambucil und Venetoclax im 2. Behandlungsjahr). Somit ist der Verbrauch von diesen Wirkstoffen (mit Ausnahme von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im 1. Behandlungsjahr) insgesamt unterschätzt. Der pU zieht für Fludarabin ausschließlich Packungen mit 5 Flaschen heran und berücksichtigt nicht den Verwurf, der dabei am Ende der Behandlungsdauer anfällt. Es stehen auch Einzelflaschen für Fludarabin zur Verfügung, sodass ein Verwurf vermieden werden kann.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen außer für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Für Rituximab und Obinutuzumab fallen laut Fachinformationen Kosten für eine Prämedikation an. Außerdem entstehen bei einigen Wirkstoffen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. Kontrolle des großen Blutbildes, Kontrolle von Leberfunktionswerten sowie Prämedikation vor Infusionsanwendungen [1,10,11,17-19]. Zudem bleiben Kosten für die Verabreichung der Infusionen unberücksichtigt.

Der pU weist Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin aus. Diese sind plausibel. Bei den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe setzt der pU bei Obinutuzumab Kosten für eine 9-malige Zubereitung an. Darin enthalten sind u. a. die Kosten für die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus. Unter dieser Annahme sind die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation die Herstellung für die ersten beiden Gaben des 1. Zyklus zusammen erfolgen kann (beide Gaben an Tag 1 oder an Tag 1 und 2 [11]), sodass für diese nur 1-malig Kosten angesetzt werden könnten. Insgesamt ergäben sich dadurch Kosten für eine 8-malige Zubereitung.

Bei den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe setzt der pU bei Rituximab und Obinutuzumab bzw. Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin Hilfstaxe-Beträge in Höhe von 71 € bzw. 81 € an. Die angesetzten Kosten können jedoch auch abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 131 203,53 € im 1. Behandlungsjahr sowie in Höhe von 23 131,35 € im 2. Behandlungsjahr. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel und für das 2. Behandlungsjahr unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der Mono- und Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten sowie – mit Ausnahme von der Ibrutinib Monotherapie – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe:

Die Arzneimittelkosten sind ausgenommen von der Ibrutinib Monotherapie, Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab und Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab unterschätzt. Dies resultiert aus der fehlenden Veranschlagung eines Verwurfs.

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, obwohl Leistungen anfallen wie z. B. Prämedikation für Rituximab und Obinutuzumab, Kontrolle des großen Blutbildes sowie Kontrolle von Leberfunktionswerten.

Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin sowie – unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab – plausibel. Die angesetzten Kosten können jedoch abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b, c}	1. Jahr: 131 203,53 2. Jahr: 23 131,35	0	0	1. Jahr: 131 203,53 2. Jahr: 23 131,35	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel und für das 2. Behandlungsjahr unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht ansetzt. Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
Ibrutinib		76 274,05	0	0	76 274,05	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht ansetzt. Der pU setzt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist plausibel.
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab		95 901,78	0	497,00	96 398,78	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind unterschätzt, da kein Verwurf berücksichtigt wurde. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht ansetzt.
FCR ^d		21 718,61	0	3342,00	25 060,61	Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pUs abweichen.
Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^e		24 682,13	0	1398,00	26 080,13	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab ^e		19 788,53	0	426,00	20 214,53	Siehe oben
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		96 269,49	0	639,00	96 908,49	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht ansetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pUs abweichen.
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ^e		20 156,24	0	639,00	20 795,24	

a. Angaben des pU
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).
c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
d. 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. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation / unmutierten IGHV.
e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation / unmutierten IGHV.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IGHV: Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [1] und Therapieabbrüche. Außerdem beschreibt der pU, dass Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann, aber zu erwarten sei, dass die Therapie überwiegend (> 99 %) im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg; Stand: Dezember 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet). 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. 2016.
4. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/dossier>.
5. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/#tab/dossier>.
6. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/dossier>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib; Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-11 [online]. 2015 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 2014 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2022. 2022.
11. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro; Stand: September 2022. 2022.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/690/#beschluesse>.
13. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29(26): 3559-3566. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061>.
14. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; 370(12): 1101-1110. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
17. Baxter Oncology. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: März 2021. 2021.
18. Accord Healthcare. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2021. 2021.
19. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmtabletten; Stand: Februar 2019. 2019.