



IQWiG-Berichte – Nr. 946

**Venetoclax
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-39
Version: 1.0
Stand: 13.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-39

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

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdiger
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Venetoclax, Obinutuzumab, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02242942

Keywords: Venetoclax, Obinutuzumab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02242942

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Obinutuzumab	3
Tabelle 3: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Obinutuzumab	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	12
Tabelle 7: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 8: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm des Chromosom 17
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronische lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWCLL	International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia
KOF	Körperoberfläche
MRD	Minimal residual Disease
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins p53
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 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.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen 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 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Venetoclax gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 übermittelt.

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Obinutuzumab

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

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

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

17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt (FCR-Therapie geeignet)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (FCR-Therapie nicht geeignet)
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit einer Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder eine Mutation des Gens des Tumorsuppressorproteins p53 (TP53) oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 1: FCR-Therapie geeignet

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

Ergebnisse für Fragestellung 2: FCR-Therapie nicht geeignet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 3: Chemo-Immuntherapie nicht geeignet

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: FCR-Therapie geeignet

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Venetoclax + Obinutuzumab ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Fragestellung 2: FCR-Therapie nicht geeignet

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

Fragestellung 3: Chemo-Immuntherapie nicht geeignet

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

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

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Der G-BA hat zwischen 3 verschiedenen Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich 3 Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Venetoclax + Obinutuzumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>		

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt (FCR-Therapie geeignet)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt (FCR-Therapie nicht geeignet)
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit einer Deletion auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 (17p-Deletion) und / oder eine Mutation des Gens des

Tumorsuppressorproteins p53 (TP53) oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

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

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

2.3 Fragestellung 1: FCR-Therapie geeignet

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1 - FCR-Therapie geeignet)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax + Obinutuzumab (Stand zum 22.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 22.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 16.04.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1 – FCR-Therapie geeignet)

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1 – FCR-Therapie geeignet)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie

infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen für Venetoclax + Obinutuzumab ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Fragestellung 2: FCR-Therapie nicht geeignet

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2 – FCR-Therapie nicht geeignet)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax + Obinutuzumab (Stand zum 22.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 22.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 16.04.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

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

Die Studie CLL14 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 2 nicht geeignet. Zudem ist die Teilpopulation des pU nicht adäquat zugeschnitten und bildet die Population der Fragestellung 2 nicht vollständig ab. Im Folgenden werden die Studie CLL14, das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation und die Gründe, warum die vorgelegte Teilpopulation 2 die Population der Fragestellung 2 nur teilweise abbildet, näher beschrieben.

Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie CLL14

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU eingeschlossene Studie CLL14.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CLL14	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CLL ^b und Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> ▪ CIRS > 6 oder ▪ Kreatinin-Clearance < 70 ml/min und ≥ 30 ml/min 	Venetoclax + Obinutuzumab (N = 216) Chlorambucil + Obinutuzumab (N = 216)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: insgesamt 12 Zyklen (à 28 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Zyklen Venetoclax bzw. Chlorambucil für in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von ▪ 6 Zyklen Venetoclax bzw. Chlorambucil als Monotherapie Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten	130 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Kanada, Kroatien, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 08/2015–laufend	primär: PFS sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien (2008) [2]</p> <p>CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studie	Intervention	Vergleich
CLL14	<p>Venetoclax, oral, über 12 Zyklen^a (Zyklus 1–6 in Kombination mit Obinutuzumab, Zyklus 7–12 als Monotherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 22–28: 20 mg/Tag ▪ Zyklus 2: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1–7: 50 mg/Tag ▫ Tag 8–14: 100 mg/Tag ▫ Tag 15–21: 200 mg/Tag ▫ Tag 22–28: 400 mg/Tag ▪ Zyklus 3–12: 400 mg/Tag <p>+</p> <p>Obinutuzumab, 1000 mg, i. v., über Zyklus^a 1–6</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 1000 mg an Tag 1, 8 und 15 ▪ Zyklus 2–6: 1000 mg an Tag 1 jedes Zyklus 	<p>Chlorambucil 0,5 mg/kg KG, oral, über 12 Zyklen^a jeweils an Tag 1 und 15 (Zyklus 1–6 in Kombination mit Obinutuzumab, Zyklus 7–12 als Monotherapie)</p>
<p>Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen</p> <p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Toxizität erlaubt^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Dosisreduktion für Obinutuzumab war ausgeschlossen. ▪ Bei Abbruch der Behandlung mit Venetoclax oder Chlorambucil wegen Toxizität sollte auch die Behandlung mit Obinutuzumab abgebrochen werden. 		
<p>Prämedikation und Begleitbehandlung</p> <p>Obinutuzumab: Prophylaxe des Tumorlyse-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit hoher Tumorlast: hohe Flüssigkeitszufuhr vor jeder Dosis, Allopurinol oder Alternative</p>		
<p>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strahlentherapie, Immuntherapie und jegliche andere antineoplastische Therapie während der Behandlung mit der Studienmedikation und ≤ 5 Halbwertszeiten vor der Behandlung mit Venetoclax; Biologika zur antineoplastischen Behandlung ≤ 8 Wochen vor der Behandlung mit Venetoclax ▪ Hormontherapie (ausgenommen Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder Megestrolacetat) während der Behandlung mit der Studienmedikation ▪ Steroide (ausgenommen inhalative Steroide gegen Asthma, topische Steroide oder Kortikoid-Ersatztherapie) während der Behandlung mit der Studienmedikation ▪ mittelstarke bis starke CYP3A-Inhibitoren und Induktoren ≤ 7 Tage vor der Behandlung mit Venetoclax und während der Venetoclax Aufdosierungsphase; Grapefruit, Grapefruitprodukte, Bitterorangen und Sternfrucht ≤ 3 Tage vor der Behandlung mit Venetoclax 		
<p>a. 1 Behandlungszyklus umfasst 28 Tage</p> <p>b. Die Infusion an Tag 1 konnte in 2 Infusionsbeutel aufgeteilt werden (100 mg und 900 mg). Bei einer Verabreichung der 1. Infusion ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung, konnte der 2. Beutel noch am selben Tag verabreicht werden, ansonsten musste der zweite Beutel an Tag 2 verabreicht werden.</p> <p>c. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in der Fachinformation vorgenommen. Bei einem dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Obinutuzumab konnte Venetoclax bzw. Chlorambucil weiter verabreicht werden.</p>		
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A: Cytochrom P450 3A; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Bei der Studie CLL14 handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien (2008) [2] behandlungsbedürftiger CLL. Zudem musste bei den Patientinnen und Patienten Komorbiditäten vorliegen, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score von > 6 oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min).

Insgesamt wurden 432 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Venetoclax + Obinutuzumab (N = 216) oder einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab (N = 216) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) und geografische Region (Vereinigte Staaten / Kanada / Mittelamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Westeuropa vs. Zentral- und Osteuropa vs. Lateinamerika).

Der pU bildet aus der Gesamtheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 2 Teilpopulationen. Teilpopulation 2 umfasst 148 Patientinnen und Patienten für die dem pU nach eine FCR-Therapie nicht infrage kommt und welche aus seiner Sicht somit für Fragestellung 2 relevant sei. Teilpopulation 3 besteht aus 258 Patientinnen und Patienten, für welche dem pU nach eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist. Eine detaillierte Diskussion zu den Einschlusskriterien der beiden Teilpopulationen findet sich weiter unten.

Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen [3,4]. Die Behandlung mit Chlorambucil entspricht hingegen nicht den Empfehlungen, wie weiter unten erläutert wird.

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

Insgesamt wurden 3 Datenschnitte für die Studie CLL14 durchgeführt.

- Der 1. Datenschnitt sollte nach präspezifizierten 110 Ereignissen zum PFS erfolgen und wurde am 17.08.2018 nach 107 PFS-Ereignissen durchgeführt.
- Zum 17.01.2019 erfolgte ein 2. Datenschnitt nach Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) für Endpunkte zu UEs.
- Der 3. Datenschnitt erfolgte am 23.08.2019 nach Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens.

Der 3. Datenschnitt wird vom pU im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung herangezogen.

Chlorambucil-Gabe nicht gemäß Empfehlungen der Leitlinien, Auswirkungen auf die Ergebnisse unklar

Chlorambucil wurde im Vergleichsarm initial über 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab verabreicht. Hiernach wurde die Gabe von Chlorambucil über weitere 6 Zyklen als Monochemotherapie fortgesetzt. Die Fachinformation zu Chlorambucil enthält zwar keine expliziten Angaben zur Dauer einer Therapie [5]. Die S3-Leitlinie [6] empfiehlt jedoch eine Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit CLL über 6 Zyklen durchzuführen. Eine Empfehlung für eine darüber hinausgehende Therapie mit Chlorambucil gibt es in der Leitlinie hingegen nicht.

Der pU argumentiert, dass die Dosis und Dauer der Chlorambucil-Gabe in Studien und im Behandlungsalltag heterogen sei. Um dies zu verdeutlichen, stellt er eine Auflistung von Studien bei CLL unter der Angabe der Zykluszahl und Dosierung von Chlorambucil dar. Der pU führt weiter aus, dass eine Gabe über 12 Zyklen in der Studie CLL14 mit einem tendenziell weiter verbesserten Ansprechen gemessen mittels minimal residual Disease(MRD)-Negativität nach Zyklus 6 einherging [7]. Er verweist dabei auf eine Präsentation, in der Daten zu verschiedenen Endpunkten, unter anderem zur MRD-Negativität, der Studie CLL14 dargestellt sind. Dieses verbesserte Ansprechen sei nicht assoziiert gewesen mit einer Verschlechterung der Verträglichkeit. Es zeige sich hingegen sogar eine Abnahme von UEs im zeitlichen Verlauf über die 12 Zyklen.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Aus der Darstellung der CLL-Studien wird deutlich, dass die einzigen Studien, in denen eine Zykluszahl von Chlorambucil von maximal 12 Zyklen erlaubt war, lediglich solche waren, in denen Chlorambucil durchgängig als Monotherapie gegeben wurde. In lediglich 2 der dargestellten Studien wurde Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gegeben, unter anderem die Zulassungsstudie von Obinutuzumab [8]. In beiden Studien wurde Chlorambucil lediglich über 6 Zyklen gegeben.

Eine längere Gabe von Chlorambucil bzw. eine initiale Behandlung als Kombinationstherapie gefolgt von einer Monotherapie über insgesamt 12 Zyklen kann sich sowohl auf Nutzen- wie auch auf Schadenendpunkte auswirken. Für eine Einschätzung, ob eine Chlorambucil-Gabe über 12 Zyklen hinsichtlich des Auftretens von UEs vergleichbar ist mit einer Gabe über 6 Zyklen, wären Studien notwendig, die einen solchen Vergleich ermöglichen; nämlich einen Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten, welche 6 bzw. 12 Zyklen mit Chlorambucil behandelt wurden, mit Auswertungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Solche Daten legt der pU aber nicht vor. Um die Auswirkungen auf Endpunkte zu UEs anhand der Ergebnisse der Studie CLL14 abschätzen zu können, wären zumindest Kaplan-Meier-Kurven zu spezifischen UEs erforderlich, um abzuschätzen, wie sich das Auftreten von UEs im zeitlichen Verlauf im Chlorambucil-Arm darstellt und ob eine längere Gabe von Chlorambucil möglicherweise zu einem verstärkten Auftreten von UEs nach Zyklus 6 führt. Der pU legt zu übergeordneten UE-Endpunkten und spezifischen UEs jedoch ausschließlich rohe Gesamtraten vor, welche sich für die relevanten, übergeordneten UE-Endpunkte nicht signifikant zwischen Behandlungsarmen unterscheiden. Aus den vorgelegten Auswertungen lässt sich nicht ableiten, dass eine längere

Behandlung mit Chlorambucil keine negativen Effekte auf das Auftreten von UEs hat. Treten beispielsweise im Vergleichsarm vermehrt UEs nach 6 Zyklen auf, wird sich dies nicht in den jeweiligen Gesamtraten offenbaren.

Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-Mutationsstatus als Kriterium ungeeignet, um Chemo-Immuntherapie-geeignete und ungeeignete Patientinnen und Patienten zu unterscheiden

Der G-BA unterscheidet für die vorliegende Nutzenbewertung 3 Therapiesituationen. Fragestellung 2 umfasst dabei Patientinnen und Patienten, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt, für die aber eine andere Chemo-Immuntherapie infrage kommt (Teilpopulation 2). Für Fragestellung 3 sollten Patientinnen und Patienten betrachtet werden, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 3). Der G-BA gibt zur Eingrenzung dieser Teilpopulation 3 folgende Kriterien an: Das Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation oder Patientinnen und Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Der G-BA führt weiter aus, dass Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, beispielsweise Patientinnen und Patienten sind, für die nach allgemein anerkanntem Stand der Erkenntnisse aufgrund ihres Mutationsstatus kein hinreichendes Therapieansprechen auf eine Chemo-Immuntherapie zu erwarten ist, oder die aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands nicht mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden können.

Der pU zieht neben dem Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation und dem Alter (> 65 Jahre) auch den IGHV-Mutationsstatus als Kriterium zur Unterscheidung von Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, heran. So ordnet er alle Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) mit mutiertem IGHV-Gen, aber ohne 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation der Fragestellung 2 zu. Patientinnen und Patienten, die ein unmutiertes IGHV-Gen oder eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen, ordnet er unabhängig vom Alter der Fragestellung 3 zu.

Der IGHV-Mutationsstatus ist jedoch bisher kein etablierter Faktor für die Therapiewahl. Es gibt bisher keine hinreichende Evidenz, dass Patientinnen und Patienten mit einem unmutiertem IGHV-Gen grundsätzlich keine Chemo-Immuntherapie erhalten sollen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt für unfitte Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen eine Behandlung mit Ibrutinib oder eine Chemo-Immuntherapie [9]. In der evidenzbasierten S3-Leitlinie wird der IGHV-Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten nicht als Entscheidungskriterium für die Therapiewahl beschrieben [6].

Das Vorgehen des pU, den IGHV-Mutationsstatus als Entscheidungskriterium zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, heranzuziehen, führt dazu, dass Patientinnen und Patienten allein aufgrund ihres IGHV-Mutationsstatus Teilpopulation 3 (Patientinnen und Patienten, für die Chemo-

Immuntherapie ungeeignet ist) zugeordnet wurden. Möglicherweise stellt für einen großen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine Chemo-Immuntherapie noch eine Therapieoption dar, sodass sie Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patientinnen und Patienten) zugeordnet werden müssten. Der pU schließt 258 Patientinnen und Patienten der Studie CLL14 mit einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation und / oder einem unmutierten IGHV-Gen in Teilpopulation 3 ein. Von diesen Patientinnen und Patienten zeigten 12 % eine 17p-Deletion, 16 % eine TP53-Mutation und 95 % einen unmutierten IGHV-Status. Selbst wenn keine Überlappungen hinsichtlich der verschiedenen genetischen Faktoren auftreten, wurde die weit überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten allein wegen eines unmutierten IGHV-Gens in Teilpopulation 3 eingeschlossen. Von allen 258 Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 3 haben mindestens 174 weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation. Es ist unklar, wie viele dieser Patientinnen und Patienten auch Fragestellung 2 zuzuordnen wären. Für Fragestellung 2 sollte eine Teilpopulation der Studie CLL14 unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus analysiert werden.

Zusammenfassung

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2 – FCR-Therapie nicht geeignet)

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

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2 – FCR-Therapie nicht geeignet)

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab der unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie CLL14 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung 3: Chemo-Immuntherapie nicht geeignet

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3 – Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Venetoclax + Obinutuzumab (Stand zum 22.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 22.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 03.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Venetoclax + Obinutuzumab (letzte Suche am 16.04.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3 – Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

Der pU identifiziert keine Studie die einen direkten Vergleich von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib erlaubt. Jedoch argumentiert er, dass in der Studie CLL14 auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen seien, für welche eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist und welche somit für Fragestellung 3 geeignet wären. Diese Teilpopulation grenzt der pU über das Vorliegen einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation und dem IGHV-Mutationsstatus ein. Eine detaillierte Diskussion zur Eignung dieser Kriterien findet sich in Abschnitt 2.4.1.

Da in der Studie CLL14 kein Vergleich gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist diese Studie nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Fragestellung 3 abzuleiten. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob eine Patientenpopulation, die vom pU selbst darüber definiert wird, dass eine Chemo-Immuntherapie für sie nicht infrage kommt, im Vergleichsarm der Studie mit der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab angemessen behandelt wurde.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3 – Chemo-Immuntherapie nicht geeignet)

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

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aufgrund eines direkten Vergleichs von Venetoclax + Obinutuzumab gegenüber der Vergleichstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab, welche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>			

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CLL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Venetoclax [3]. Demnach stellen im neu zugelassenen Anwendungsgebiet, das Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist, erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL die Zielpopulation von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab dar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt¹
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Der pU nimmt ebenfalls eine Unterteilung der Zielpopulation in 3 Teilpopulationen vor und führt dazu Operationalisierungen an, die in Abschnitt 3.1.3 adressiert werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in gut verträglichen und zeitlich begrenzten Therapieansätzen. Er geht insbesondere auf den Bedarf an Therapien mit starker Wirksamkeit und langanhaltendem Therapieerfolg bei älteren und komorbiden Patientinnen und Patienten und über alle Risikogruppen ein. Einen großen therapeutischen Bedarf sieht der pU bei Patientinnen und Patienten, für die die verfügbaren Therapien aufgrund von Nebenwirkungen, Arzneimittelwechselwirkungen und weiteren Kontraindikationen nicht infrage kommen. Laut pU bleibt der

¹ Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemo-Immuntherapien infrage kommen.

Bedarf an sicheren und verträglichen Therapien für die Erstlinienbehandlung der CLL trotz der vorhandenen Therapiemöglichkeiten weiterhin hoch.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) nicht vorbehandelte behandlungsbedürftige Erwachsene mit CLL in der GKV

Hierzu nennt der pU als Quelle einen Beschluss des G-BA zu Ibrutinib aus dem Jahr 2020 [10]. Die Summe über die darin angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation entspricht der vom pU für die Gesamtpopulation angegebenen Anzahl. Sie basiert ursprünglich auf einem Dossier zu Obinutuzumab [11], in dem eine Anzahl von 1913 bei Erstdiagnose behandlungsbedürftigen und 1648 im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten für das Jahr 2015 in Deutschland prognostiziert wurde. In der Summe (3561 Patientinnen und Patienten) ergibt dies bei einem GKV-Anteil von 86,79 % (siehe damalige Bewertung zu Ibrutinib [12]) die vom pU herangezogene Anzahl von abgerundet 3090 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 2) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 3

Die Teilpopulation 3 besteht aus Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Dies operationalisiert der pU über das Vorliegen eines unmutierten IGHV-Gens und / oder einer 17p-Deletion und / oder einer TP53-Mutation.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen

Der pU veranschlagt für diese Patientinnen und Patienten einen Anteilswert von 62 %. Dieser stellt laut pU einen Mittelwert der einzelnen Häufigkeiten aus 4 Quellen [13-16] dar, die sich auf Datenerhebungen vor dem Jahr 2000 bis zum Jahr 2011 beziehen, unter Berücksichtigung der Erstlinientherapie der CLL.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation

Der pU veranschlagt für diese Patientinnen und Patienten eine Spanne des Anteilswerts von 8 % bis 13,2 %. Sie basiert auf Quellen aus vergangenen Verfahren zur CLL. Bei der unteren Grenze handelt es sich um eine Annahme aus einem Dossier zu Idelalisib aus dem Jahr 2014 [17]. Bei der oberen Grenze handelt es sich um eine Angabe aus einem Dossier zu Ibrutinib [18], die auf einer Datenerhebung zwischen den Jahren 2003 und 2006 im Rahmen einer klinischen Studie basiert [19].

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 3

Aus den oben genannten Anteilswerten berechnet der pU für die Teilpopulation 3 zunächst eine Spanne des Anteilswerts an der Gesamtpopulation. Hierzu bildet er die Summe aus

- den angenommenen 62 % mit unmutiertem IGHV-Gen und
- dem Produkt aus den verbleibenden 38 % mit mutiertem IGHV-Gen und der Spanne des Anteilswerts von 8 % bis 13,2 % mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation.

Der pU schätzt somit, dass die Teilpopulation 3 eine untere Grenze von $62\% + 38\% * 8\% = 65,04\%$ und eine obere Grenze von $62\% + 38\% * 13,2\% = 67,02\%$ an der Gesamtpopulation darstellt. Dies entspricht einer Spanne von 2010 bis 2071 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen 1 oder 2

Der pU zieht von der Gesamtpopulation aus Schritt 1 die Spanne zur Teilpopulation 3 aus Schritt 2 ab. Der pU schätzt somit eine Anzahl von 1019 bis 1080 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist (Teilpopulationen 1 oder 2).

Schritt 4) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1

Der pU zieht eine Analyse von Befragungen deutscher Behandlungszentren zwischen den Jahren 2006 und 2011 heran [20]. Aus der darin für 402 Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Initialdiagnose angegebenen Fitness leitet der pU ab, dass für 69 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie geeignet ist, FCR geeignet ist. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 3. Er schätzt somit eine Anzahl von 703 bis 745 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 1.

Schritt 5) von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2

Entsprechend der Annahme aus Schritt 4 geht der pU davon aus, dass 31 % von der Anzahl aus Schritt 3 nicht für FCR geeignet sind. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 3. Er schätzt somit eine Anzahl von 316 bis 335 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten, die bereits teilweise in früheren Dossierbewertungen [12,21-23] adressiert wurden. Jedoch wird durch die Methodik des pU in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2 unterschätzt und in der Teilpopulation 3 überschätzt ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2) Überschätzung zur Teilpopulation 3 wegen Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen

Der pU gibt an, insbesondere den IGHV-Mutationsstatus als Kriterium der Eignung für eine Chemo-Immuntherapie heranzuziehen. Aus folgenden Gründen wird jedoch dem Vorgehen des pU, alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen der Teilpopulation 3 zuzuordnen, nicht gefolgt:

- 1) Der pU liefert keine ausreichende Begründung für seine Annahme, dass für alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen kein hinreichendes Ansprechen auf eine Chemo-Immuntherapie zu erwarten ist. Es liegen abweichende Einschätzungen vor. Beispielsweise empfiehlt zwar die DGHO für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Ibrutinib, jedoch gibt sie auch den bisherigen Stand der Chemo-Immuntherapie mit FCR bzw. Bendamustin in Kombination mit Rituximab bzw. Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab als Optionen an. Für fitte Patientinnen und Patienten ≤ 65 Jahre ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation wurde dies damit begründet, dass es sich bei einer Subgruppenanalyse zugunsten von Ibrutinib + Rituximab bei unmutiertem IGHV-Gen um eine frühe Auswertung mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit handelt und eine volle Publikation der Daten noch nicht vorliegt. Auch weist die DGHO darauf hin, dass FCR eine wirksame Therapiealternative darstellt, falls keine Dauertherapie gewünscht wird oder Ibrutinib für die Patientin bzw. den Patienten ungeeignet ist [9].
- 2) Aus der Berücksichtigung des IGHV-Mutationsstatus folgt nicht zwingend, dass allein dieses Merkmal ein hinreichendes Kriterium für die Zuordnung zu einer Teilpopulation darstellt.

Insgesamt wird in der vorliegenden Bewertung daher davon ausgegangen, dass das Vorgehen des pU, alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen der Teilpopulation 3 zuzuordnen, zu einer Überschätzung der zugehörigen Anzahl an Patientinnen und Patienten führt.

Zu Schritten 3 bis 5) Unterschätzung zu den Teilpopulationen 1 und 2 wegen Ausschluss aller Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen

In der vorliegenden Bewertung wird insgesamt davon ausgegangen, dass die vom pU für die Teilpopulationen 1 und 2 separat ausgewiesenen Patientenzahlen Unterschätzungen darstellen. Der Grund hierfür ist, dass der pU alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen aus diesen Teilpopulationen ausgeschlossen hat, indem er sie der Teilpopulation 3 zugeordnet hat (siehe zugehörige Ausführungen zu Schritt 2 oben).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die CLL bis zum Jahr 2025 von jährlich sowohl einer konstanten Prävalenz (4,53 bis 5,01 je 10 000 Personen) als auch einer konstanten Inzidenz (0,68 je 10 000 Personen) aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

3.2 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.

Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandelter CLL ist

- für diejenigen, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1):
 - FCR,
- für diejenigen, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (Teilpopulation 2):
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab und
- für diejenigen mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3):
 - Ibrutinib.

Für Bendamustin in Kombination mit Rituximab liefert der pU Angaben sowohl für eine niedrige (70 mg/m² Körperoberfläche [KOF] je Gabe) als auch eine hohe (90 mg/m² KOF je Gabe) Dosis von Bendamustin. Hierzu gibt der pU – übereinstimmend mit von ihm angeführten Quellen [24,25] – an, dass die hohe Dosis ausschließlich für fitte Patientinnen und Patienten gilt. Da Bendamustin ausschließlich für die Teilpopulation 2 ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen wird, dass diese Teilpopulation regelhaft keine fitten Patientinnen und Patienten umfasst, werden die Angaben des pU zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab mit hoher Dosis von Bendamustin weder dargestellt noch bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,26,27] bzw. den vom pU vorgelegten Publikationen [8,24,25,28-30] in Fällen, in denen den Fachinformationen keine Behandlungsdauer für die jeweilige Kombinationstherapie zu entnehmen ist – mit folgender Ausnahme: in der Kombination mit Obinutuzumab veranschlagt der pU für Chlorambucil 12 Zyklen als obere Grenze der Behandlungsdauer. Jedoch wird in der Fachinformation von Obinutuzumab [4] in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) für die Kombination mit Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen angegeben und auf Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) verwiesen, dem ebenfalls für Chlorambucil eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen zu entnehmen ist. Die vom pU für die obere Grenze veranschlagte Behandlungsdauer von 12 Zyklen stellt somit bei primärer Beachtung der Fachinformation eine Überschätzung dar.

Für die Kombination von Chlorambucil mit Rituximab veranschlagt der pU zusätzlich zur Behandlungsdauer von 6 Zyklen (untere Grenze) eine Behandlungsdauer von 12 Zyklen (obere Grenze). Diese basiert auf vom pU vorgelegten Publikationen zu klinischen Studien [29,30], in denen Chlorambucil nach dem 6. Zyklus für bis zu 6 weitere Zyklen bei Patientinnen und Patienten verabreicht wurde, die nach dem 6. Zyklus kein vollständiges Ansprechen gezeigt

hatten. In den Empfehlungen der DGHO ist ausschließlich die Behandlungsdauer von 6 Zyklen aufgeführt [31]. Insgesamt wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Chlorambucil regelhaft auf 6 Zyklen beschränkt ist und die Veranschlagung von 12 Zyklen eine Überschätzung darstellt.

Da in der Fachinformation von Ibrutinib keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird dafür 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.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4,26,27] bzw. vom pU vorgelegten Publikationen [8,24,25,28], wobei für Chlorambucil die obere Grenze des Verbrauchs wegen der Veranschlagung von 12 statt 6 Zyklen (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt ist.

Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [32] zugrunde.

Der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab und Bendamustin richtet sich nach der KOF. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [32] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Venetoclax, Obinutuzumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.01.2020 wieder.

Für Fludarabin ermittelt der pU Kosten unter Berücksichtigung von Packungen des gleichen Herstellers. Werden Packungen verschiedener Hersteller kombiniert, so können geringere Arzneimittelkosten erzielt werden.

Für den 1. Behandlungszyklus mit Rituximab stellt die vom pU vorgenommene Stückelung von 8 Durchstechflaschen zu je 100 mg die wirtschaftlichste Option dar. Eine zweckmäßigere Option ist die Kombination von 1 Durchstechflasche zu 500 mg und 3 Durchstechflaschen zu je 100 mg.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Seine Angaben hierzu sind plausibel.

Der pU vernachlässigt für alle Therapien Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zu diesen Leistungen zählen beispielsweise

- die Prämedikation bei Obinutuzumab [4] und Rituximab [26] und
- die Kontrolle von Blutwerten bei Ibrutinib [27].

Der pU argumentiert gegen eine Berücksichtigung von Kosten für Analgetika / Antipyretika und Antihistaminika als Prämedikation, da sie in der Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V [Over-the-Counter-Übersicht]) nicht aufgeführt werden und daher nicht erstattungsfähig seien. Davon abweichend weist der G-BA auf eine Erstattungsfähigkeit gemäß § 12 Abs. 7 der Arzneimittel-Richtlinie (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) hin [33].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 93 560,86 € Diese Angabe besteht aus Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die hierfür vom pU angegebenen Kosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls aus Arzneimittelkosten und – mit Ausnahme von Ibrutinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die zugehörigen Angaben des pU sind plausibel – mit Ausnahme der oberen Grenzen der Arzneimittelkosten für Kombinations-therapien, die Chlorambucil umfassen, da sie auf einer überschätzten Behandlungsdauer basieren (siehe Abschnitt 3.2.1). Für Fludarabin können bei Kombination von Packungen verschiedener Hersteller geringere Arzneimittelkosten erzielt werden. Für den 1. Behandlungszyklus mit Rituximab ist eine zweckmäßigere Kombination von Durchstechflaschen möglich (siehe Abschnitt 3.2.3). Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Ibrutinib gibt der pU für das 2. Jahr die gleichen Jahrestherapiekosten an wie für das 1. Jahr. Rechnerisch sind für Ibrutinib die Arzneimittelkosten je Folgejahr identisch, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer und somit auch die tatsächlichen Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Für alle anderen Therapien gibt der pU korrekt an, dass sie innerhalb von 1 Jahr beendet sind.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, mangels belastbarer Daten könne eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der vorliegenden Bewertung wird bei bestehenden Unsicherheiten insgesamt davon ausgegangen, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2 unterschätzt und in der Teilpopulation 3 überschätzt ist. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass der pU alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen der Teilpopulation 3 zuordnet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient beinhalten Arzneimittelkosten sowie – mit Ausnahme von Ibrutinib – Kosten gemäß Hilfstaxe. Die zugehörigen Angaben des pU sind plausibel – mit Ausnahme der oberen Grenzen der Arzneimittelkosten für Kombinationstherapien, die Chlorambucil umfassen, da sie auf einer überschätzten Behandlungsdauer basieren. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Ibrutinib können Kosten über das 1. Behandlungsjahr hinaus anfallen. Für alle anderen Therapien fallen die zugehörigen Kosten innerhalb eines Zeitraums von bis zu 1 Jahr an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Venetoclax ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Venetoclax + Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	FCR	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ibrutinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Venetoclax + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, davon	3090	-
	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	703–745	Die Angaben stellen eine Unterschätzung dar, da der pU alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen aus diesen Teilpopulationen ausschließt.
	diejenigen, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt ^b (Teilpopulation 2)	316–335	
	diejenigen mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	2010–2071	Die Angabe stellt eine Überschätzung dar, da der pU alle Patientinnen und Patienten mit unmutiertem IGHV-Gen dieser Teilpopulation zuordnet.

a. Angaben des pU. Der pU liefert zunächst Mittelwerte, in der Herleitung jedoch zusätzlich die hier dargestellten Spannen.

b. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemo-Immuntherapien infrage kommen.

17p: kurzer Arm des 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 Tumorsuppressorproteins p53

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Venetoclax + Obinutuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	93 560,86	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Patientin bzw. Patient sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
FCR	erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt (Teilpopulation 1)	25 036,05	
Bendamustin + Rituximab ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt ^c (Teilpopulation 2)	26 205,96	
Chlorambucil + Rituximab		20 240,91– 20 580,66	Die vom pU angegebenen oberen Grenzen der Arzneimittelkosten auf Basis von 12 Zyklen Chlorambucil sind nicht zu veranschlagen und stellen somit Überschätzungen dar. Die für die unteren Grenzen veranschlagten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Patientin bzw. Patient sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Chlorambucil + Obinutuzumab		28 879,31– 29 219,06	
Ibrutinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist (Teilpopulation 3)	77 914,20	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

a. Angaben des pU. Sie bestehen aus den Arzneimittelkosten und – mit Ausnahme von Ibrutinib – den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

b. Dargestellt und bewertet werden ausschließlich die Angaben des pU bei niedriger Dosis von Bendamustin, da eine hohe Dosis nicht regelhaft für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 infrage kommt.

c. Aus der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt, dass für diese Teilpopulation andere Chemo-Immuntherapien infrage kommen.

17p: kurzer Arm des Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins p53

4.5 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 Behandlung mit Venetoclax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

Die Anfangsdosis beträgt 20 mg Venetoclax einmal täglich über 7 Tage. Die Dosis muss gemäß der Fachinformation über 5 Wochen schrittweise bis zur Tagesdosis von 400 mg erhöht werden. Dadurch wird eine schrittweise Verringerung der Tumorlast und des Risikos eines Tumorlysesyndroms (TLS) erreicht.

Bei Kombination mit Obinutuzumab wird Venetoclax über insgesamt 12 Zyklen angewendet, wobei jeder Zyklus 28 Tage umfasst: 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen Venetoclax-Monotherapie.

Die Anwendung von Obinutuzumab erfolgt mit 100 mg im Zyklus 1 am Tag 1, gefolgt von 900 mg, die am Tag 1 oder 2 angewendet werden. 1.000 mg werden an den Tagen 8 und 15 des Zyklus 1 und am Tag 1 jedes nachfolgenden 28-Tage-Zyklus angewendet. Insgesamt erfolgt die Anwendung über 6 Zyklen.

Das 5-wöchige Aufdosierungsschema für Venetoclax wird im Zyklus 1 am Tag 22 begonnen und bis zum Zyklus 2, Tag 28 fortgesetzt. Nach Abschluss des Aufdosierungsschemas beträgt die empfohlene Dosis von Venetoclax 400 mg einmal täglich ab Tag 1 des Zyklus 3 von Obinutuzumab bis zum letzten Tag des Zyklus 12.

Venetoclax kann zu einer raschen Verkleinerung der Tumorlast führen. In der Aufdosierungsphase besteht daher das Risiko eines TLS. Das Risiko eines TLS besteht fortdauernd und basiert auf mehreren Faktoren, u. a. Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast ist das TLS-Risiko bei Einleitung einer Venetoclax-Behandlung erhöht. Das Risiko steigt im Fall einer eingeschränkten Nierenfunktion noch weiter. Vor Einleitung der Venetoclax-Behandlung muss bei allen Patienten eine Beurteilung der Tumorlast einschließlich einer radiologischen Untersuchung erfolgen. Laborchemische Blutuntersuchungen (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) sollten durchgeführt und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend behoben werden. Die TLS-Prophylaxe beinhaltet die Korrektur von Abweichungen im Flüssigkeitshaushalt und Elektrolytstatus, die gegebenenfalls durch (intravenöse) Flüssigkeitsgabe sowie die Gabe von harnsäuresenkenden Arzneimitteln korrigiert werden müssen. Um eine intensive Überwachung und Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden zu gewährleisten, kann, insbesondere für Patienten mit hohem TLS-Risiko, nach Entscheidung des behandelnden Arztes eine Hospitalisierung zu Behandlungsbeginn nötig sein. Eine Hospitalisierung bei

daraufliegenden Dosiserhöhungen hängt von der Risikobewertung ab. Wenn das Gesamtrisiko steigt, sollten die Maßnahmen intensiviert werden.

Eine Dosisanpassung kann ggf. bei einem TLS, bei Toxizitäten in Abhängigkeit vom Schweregrad und bei gleichzeitiger Behandlung mit Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A (CYP3A)-Inhibitoren notwendig sein.

Neben TLS wurden bei mit Venetoclax behandelten Patienten Neutropenien vom Grad 3 oder 4 beobachtet. Daher soll während des Behandlungszeitraums das große Blutbild überwacht werden. Schwerwiegende Infektionen, einschließlich Sepsis mit fatalem Ausgang, wurden berichtet. Eine Überwachung hinsichtlich jeglicher Anzeichen und Symptome einer Infektion ist erforderlich, bei Verdacht auf eine Infektion muss eine sofortige Behandlung erfolgen.

Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung mit Venetoclax sowie danach bis zur Erholung der B-Zellen nicht verabreicht werden. Gleichzeitige Anwendung von Venetoclax mit starken CYP3A-Inhibitoren während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Aufdosierungsphase sowie die gleichzeitige Anwendung von Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren sowie P-Glykoprotein- und Brustkrebsresistenz-Protein-Inhibitoren, während des Behandlungsbeginns und der darauffolgenden Dosissteigerung, und Substraten mit geringer therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Es wird bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Statin (Organo-Anion-Transporter-PIB1-Substrat) eine engmaschige Überwachung der damit verbundenen Toxizität empfohlen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin wird eine genaue Überwachung der Blutgerinnung anhand des International Normalized Ratio empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Gallensäure-Komplexbildnern wird nicht empfohlen, da dies die Resorption von Venetoclax verringern kann.

Die Anwendung von Venetoclax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hocheffektive Verhütung verwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H 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.
3. AbbVie. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 16.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Roche. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Aspen. Fachinformation Leukeran 2 mg Filmtabletten (Stand 02/2019): Chlorambucil. 2019.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0; März 2018; AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
7. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O, Robrecht S, Tandon M, Fink A et al. Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows unprecedented rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: a prospective analysis of the randomized CLL14 trial. Presented at 2019 American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2019; Orlando, FL: Abstract 36.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2019.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 20.02.2020 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488.pdf.
11. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 23.07.2014 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-582/2014-07-28_Modul3A_Obinutuzumab.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 29.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 441). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 928-942.
14. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(1): 37-50.
15. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127(3): 303-309.
16. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127(2): 208-215.
17. Gilead Sciences. Idelalisib (Zydelig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.09.2014 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-667/2014-09-22_Modul3A_Idelalisib.pdf.
18. Janssen-Cilag. Ibrutinib (IMBRUVICA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.10.2014 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-692/2014-10-22_Modul3A_Ibrutinib.pdf.

19. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014; 123(21): 3247-3254.
20. Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 2016; 95(6): 853-861.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. 24.10.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 252). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-11 [online]. 27.01.2015 [Zugriff: 10.02.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 272). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-11_Ibrutinib_Bewertung-35a-Abs-1-Satz10-SGB-V.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: treatment recommendations from an international consensus panel; an update. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(4): 766-782.
25. Wendtner CM. Bendamustine plus rituximab in chronic lymphocytic leukemia: is there life in the old dog yet? *Haematologica* 2018; 103(4): 563-564.
26. Mundipharma. Truxima 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Janssen. IMBRUVICA 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 27.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3209-3216.
29. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1236-1241.

30. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4): 698-706.

31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie: medikamentöse Tumortherapie [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. [Zugriff: 08.05.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/chronische-lymphatische-leukaemie-medikamentoese-tumorthherapie/@@pdf-latest?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-medikamentoese-tumorthherapie.pdf>.

32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

33. 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]. 20.02.2020 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.