



IQWiG-Berichte – Nr. 1173

**Obinutuzumab
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-64
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-64

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Obinutuzumab, Chlorambucil, Leukämie – B-Zell – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02053610

Keywords

Obinutuzumab, Chlorambucil, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02053610

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 7 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 7 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 8 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 8 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 19 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 19 |
| 2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung..... | 20 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 24 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 25 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 25 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 25 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 25 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 25 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 33 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 33 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 34 |
| 3.2.2 Verbrauch | 34 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 35 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 35 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 35 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 36 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung | 37 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 37 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 37 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 38 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 39 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 40 |
| 5 | Literatur | 42 |
| Anhang A Suchstrategien | | 47 |
| Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) | | 48 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab + Chlorambucil | 3 |
| Tabelle 3: Obinutuzumab + Chlorambucil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 6 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab + Chlorambucil | 7 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil | 8 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil..... | 9 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil..... | 11 |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil..... | 15 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (relevante Teilpopulation)..... | 16 |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (relevante Teilpopulation)..... | 18 |
| Tabelle 11: Obinutuzumab + Chlorambucil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 24 |
| Tabelle 12: Obinutuzumab + Chlorambucil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 37 |
| Tabelle 13: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 38 |
| Tabelle 14: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 39 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 26 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 17p-Deletion | Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CIRS | Cumulative Illness Rating Scale |
| CLL | chronische lymphatische Leukämie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRR | infusionsbedingte Reaktionen |
| IWCLL | International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| PFS | Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RR | relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TP53-Mutation | Mutation des Tumorproteins 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 Obinutuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

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.

1.2 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 plus Anhänge. 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 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ 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 | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dokuments 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 Obinutuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab + Chlorambucil

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

Studiendesign

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse unvollständig vorgelegt

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

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

Keine vollständigen Daten zum finalen Datenschnitt

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

Keine Auswertungen zu den Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation

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

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

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

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

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

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab + Chlorambucil

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Obinutuzumab + Chlorambucil (Stand zum 16.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Obinutuzumab + Chlorambucil (letzte Suche am 16.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Obinutuzumab + Chlorambucil (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Obinutuzumab + Chlorambucil (letzte Suche am 19.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Obinutuzumab (letzte Suche am 31.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

| 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]) |
| BO21004 (CLL11 ^d) | ja | ja | nein | ja [3,4] | ja [5-7] | ja [8-12] |
| 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 | | | | | | |

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein, der die Studie CLL11 zur Ableitung des Zusatznutzens von Obinutuzumab + Chlorambucil gegenüber Rituximab + Chlorambucil vorlegt.

Die Studie CLL11 wird für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich als relevant eingestuft. Sie wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nachfolgend charakterisiert. Allerdings sind die im Dossier des pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie CLL11 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten ^a Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b |
|--------|----------------------|--|--|---|---|---|
| CLL11 | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter, behandlungsbedürftiger CD20 ⁺ -CLL ^c und klinisch relevanten Komorbiditäten ^d | Obinutuzumab + Chlorambucil (N = 333) Rituximab + Chlorambucil (N = 330) Chlorambucil ^e (N = 118) Davon relevante Teilpopulation: Obinutuzumab + Chlorambucil (n = 255 ^f) Rituximab + Chlorambucil (n = 242) | Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: maximal 6 Zyklen (à 28 Tage) oder bis zur bestätigten Progression, Auftreten von nicht akzeptabler Toxizität oder Tod Beobachtung ^g : endpunktspezifisch, nach Progression und bis zum Beginn einer neuen Leukämietherapie, maximal 8 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten | 189 Zentren ^h in Ägypten, Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Kroatien, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Rumänien, Russland, Schweiz, Slowakei, Spanien, Thailand, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, USA 12/2009–08/2017 Datenschnitte ^h : 09.05.2013 ⁱ 11.05.2015 ^j 10.10.2017 ^k (final) | primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten ^a Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b |
|---|---------------|------------|--|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. In einem 2-stufigen Randomisierungsverfahren wurden Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen zugeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Menge aller während beider Randomisierungsstufen auf die Behandlungsarme Obinutuzumab + Chlorambucil und Rituximab + Chlorambucil randomisiert zugeteilten Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation und damit nur Ergebnisse „der Stufe 2“ relevant.</p> <p>b. 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>c. Diagnose und Therapiebedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien (2008) [13]</p> <p>d. CIRS-Score > 6 und / oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Patientinnen und Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung mit Chlorambucil konnten nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers auf die Behandlung mit Obinutuzumab + Chlorambucil wechseln. Da dies keinen Einfluss auf die für diese Nutzenbewertung potenziell relevanten Auswertungen hat, bleibt der Wechsel ohne Konsequenz.</p> <p>f. 256 Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt 10.10.2017</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Angabe für „Stufe 2“ der Studie</p> <p>i. geplant nach 300 PFS-Ereignissen</p> <p>j. Nicht präspezifiziert; im Dossier des pU werden keine Auswertungen zu diesem Datenschnitt dargestellt. Der Datenschnitt ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.</p> <p>k. geplant nach 406 PFS-Ereignissen</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|--|
| CLL11 | Obinutuzumab i. v., über 6 Zyklen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: je 1000 mg an Tag 1^b, 8 und 15 ▪ Zyklen 2–6: 1000 mg an Tag 1 + Chlorambucil, 0,5 mg/kg ^c , oral an Tag 1 und 15, über 6 Zyklen ^a Die Prämedikation vor den Infusionen erfolgte gemäß Fachinformation ^d [14,15]. | Rituximab i. v., über 6 Zyklen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 375 mg/m² an Tag 1 ▪ Zyklen 2–6: 500 mg/m² an Tag 1 + |
| Therapieunterbrechungen bei allen 3 Wirkstoffen erlaubt, auch > 4 Wochen Dosisanpassungen nach Therapieunterbrechungen Obinutuzumab sowie Rituximab: jeweils keine Dosisreduktion erlaubt Chlorambucil: nach der 1. Unterbrechung wegen Zytopenie Grad 3 oder 4 Fortsetzen der Therapie mit 75 % der ursprünglichen Dosis, nach der 2. Unterbrechung Fortsetzen der Therapie mit 50 % der ursprünglichen Dosis; nach einem Abbruch von Chlorambucil konnte die Therapie mit Obinutuzumab bzw. Rituximab fortgesetzt werden. | | |
| Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche CLL-Therapie Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie oder Prüfpräparate ▪ Immuntherapie oder Radio-Immuntherapie ▪ Strahlentherapie | | |
| a. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. b. Mit der Studienprotokolländerung G vom 09.12.2011 wurde die 1. Dosis auf 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 für alle Patientinnen und Patienten aufgesplittet zur Vermeidung von IRR. c. Patientinnen und Patienten mit einem BMI > 35 kg/m ² erhalten die Dosis einer Patientin / eines Patienten gleicher Körpergröße und mit einem BMI von 35 kg/m ² d. Für Obinutuzumab erst vollständig fachinformationskonform nach Studienprotokolländerung G vom 09.12.2011, die nach Einschluss der 1. Patientin / des 1. Patienten am 21.12.2009 stattfand. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine nicht ausreichende Prämedikation erhielten. Zur näheren Beschreibung siehe folgenden Text. BMI: Body-Mass-Index; CLL: chronische lymphatische Leukämie; IRR: infusionsbedingte Reaktionen; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

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

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008) [13] behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Score > 6 und / oder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min aufweisen.

Insgesamt wurden in einem 2-stufigen Randomisierungsverfahren 333 Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil und 330 Patientinnen und Patienten einer Therapie mit Rituximab + Chlorambucil zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Binet-Stadium (A vs. B vs. C) und 5 geografischen Region.

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen über maximal 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen, sofern keine bestätigte Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizitäten auftraten. Rituximab wurde weitgehend entsprechend der Fachinformation angewendet [15]. Die Dosierung von Obinutuzumab entsprach der Fachinformation [14]. Allerdings gab es mehrere Änderungen im Studienprotokoll im Verlauf der Studie, welche die Prämedikation und Aufteilung der 1. Dosis von Obinutuzumab betrafen. Daher erfolgte die Prämedikation bei Patientinnen und Patienten, die Obinutuzumab erhielten, erst mit Version G des Studienprotokolls vollständig fachinformationskonform.

Hintergrund der Änderungen war die Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen (IRRs). Gemäß Dossier des pU war bei Beginn des randomisierten Studienteils Version D des Studienprotokolls aktiv. Demnach sollten Patientinnen und Patienten mit hohem IRR-Risiko im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm sowie Patientinnen und Patienten mit einer Lymphozytenzahl $> 25 \times 10^9/l$ im Rituximab + Chlorambucil-Arm eine Prämedikation mit Kortikosteroiden vor der Infusion erhalten. Mit den Protokolländerungen E bis G (09.12.2011) wurde die Prämedikation mit Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm sukzessive intensiviert. Zudem wurde ein Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen vor und während der Obinutuzumab-Infusion, sowie die Aufteilung der Dosis der 1. Obinutuzumab-Infusion auf 2 Tage (100 mg an Tag 1; 900 mg an Tag 2) für alle Patientinnen und Patienten eingeführt. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten mit Obinutuzumab behandelt wurden, bevor Version G des Studienprotokolls aktiv war und somit die Prämedikation nicht vollständig gemäß Fachinformation erfolgte. Dies ist ohne weitere Relevanz für die vorliegende Bewertung, da die Ergebnisse der Studie CLL11 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Chlorambucil wurde in der Studie in beiden Behandlungsarmen in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht jeweils an den Tagen 1 und 15 eines Zyklus verabreicht. Gemäß pU wurde die Dosierung von Chlorambucil aus den Erfahrungen aus der CLL5-Studie [16] abgeleitet. Die Fachinformation von Chlorambucil enthält für die CLL-Therapie lediglich Dosierungsangaben für eine Monotherapie und verweist darüber hinaus auf etablierte Behandlungsprotokolle [17]. Für die Kombination mit Obinutuzumab entspricht die in der Studie CLL11 eingesetzte Dosis von Chlorambucil den Angaben in der Fachinformation von Obinutuzumab [14]. Für die Kombination mit Rituximab sind in der Fachinformation [15] zwar keine Angaben zur Dosierung von Chlorambucil enthalten. Die Empfehlungen zur medikamentösen Tumorthherapie bei CLL der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischer Onkologie (DGHO) verweisen ebenfalls auf die in der Studie CLL11 angewendete Dosierung [18]. Somit liegen keine Hinweise vor, dass Chlorambucil in Kombination mit Rituximab anders angewendet wird als in der Studie CLL11.

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

Relevante Teilpopulation

In die Studie CLL11 wurden Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanten Komorbiditäten eingeschlossen. Die Studie war allerdings nicht explizit darauf ausgerichtet, Patientinnen und Patienten einzuschließen, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht infrage kommt. Für die vorliegende Bewertung sind jedoch nur solche Patientinnen und Patienten relevant, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist.

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen Auswertungen einer Teilpopulation vor, für die seiner Ansicht nach eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht infrage kommt.

Vorgehen des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie CLL11 zieht der pU verschiedene Kriterien heran, die eine Nichteignung für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin bedingen können. Der pU gibt an, dass eine Chemoimmuntherapie für Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder Mutation des Tumorseitens p53 (TP53-Mutation) nicht geeignet ist und diese daher aus der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist, ausgeschlossen wurden. Bei der Bildung der Teilpopulation berücksichtigt der pU die weiteren Kriterien wie folgt:

- hinreichende Kriterien
 - Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel)
 - Vorliegen einer Autoimmun-Zytopenie
- kombinierte Kriterien (bei Erfüllen von ≥ 2 Kriterien wurden die Patientinnen und Patienten in die relevante Teilpopulation eingeschlossen, wenn keines der hinreichenden Kriterien erfüllt war)
 - Alter > 65 Jahre
 - Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2
 - Komorbiditäten: CIRS > 6
 - Anämie und / oder reduzierte Thrombozytenzahl

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Kriterien betrachtet der pU zum finalen Datenschnitt (2017) 498 (75,1 %) der 663 Patientinnen und Patienten der relevanten Studienarme (Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm: N = 256; Rituximab + Chlorambucil-Arm: N = 242).

Bewertung des Vorgehens des pU zur Bildung der relevanten Teilpopulation

Für die Kriterien zur Eignung bzw. Nichteignung einer Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin bei Patientinnen und Patienten mit CLL besteht kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen Kriterien, die z. B. in Leitlinien in Zusammenhang mit der Entscheidung über eine geeignete Therapie genannt sind [19,20].

Der pU selbst begründet die Wahl seiner Kriterien anhand eines früheren Verfahrens zur Nutzenbewertung im gleichen Anwendungsgebiet [21-23]. Dort sollte für die Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellung eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab nicht geeignet sein. In der vorliegenden Bewertung sind hingegen die Patientinnen und Patienten relevant, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die vom pU angelegten Kriterien ausreichend sind, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird als ausreichende Annäherung an die für die Fragestellung relevante Teilpopulation in die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen der relevanten Teilpopulation sind, abweichend vom Vorgehen des pU, jedoch für alle Endpunktkategorien notwendig (siehe Abschnitt 2.4.2).

Datenschnitte und Auswertungen

Zur Studie CLL11 liegen im Dossier des pU Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013 (geplant bei Erreichen von insgesamt 300 PFS-Ereignissen)
- Finaler Datenschnitt vom 10.10.2017 (geplant bei Erreichen von insgesamt 406 PFS-Ereignissen)

Beide Datenschnitte waren prädefiniert. Der pU legt im Dossier zu den Datenschnitten Auswertungen unterschiedlicher Endpunktkategorien vor. Abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage [24] liegen zu keinem der aufgeführten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen, d. h. Auswertungen für alle erhobenen relevanten Endpunkte vor. Dies führt zur inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers (siehe Abschnitt 2.4.2).

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|--|---|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| CLL11 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod oder Studienende |
| Morbidität | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | bis Progression und Beginn einer Folgetherapie, maximal 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30) | bis Progression und Beginn einer Folgetherapie, maximal 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten |
| Nebenwirkungen | |
| UEs | bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^a |
| SUEs ^b | bis 12 Monate nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie ^c , je nachdem, was zuerst eintritt |
| schwere UEs ^d | bis 6 Monate nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie ^c , je nachdem, was zuerst eintritt |
| <p>a. Angabe aus Tabelle 9 und Schedule des Studienprotokolls Version J; gemäß Modul 4 A des pU wird der Endpunkt bis 28 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie beobachtet.</p> <p>b. ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation; SUEs, die mit der Studienmedikation im Zusammenhang standen, wurden bis zu 8 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten verfolgt.</p> <p>c. Angabe aus Modul 4 A des pU und Tabelle 9 des Studienprotokolls Version J; gemäß Schedule im Studienprotokoll wird der Endpunkt SUEs bis 12 Monate nach letzter Dosis der Studienmedikation bzw. bis zur Progression beobachtet. Zu den schweren UEs findet sich keine Angabe im Schedule.</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | |

Die Beobachtung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, immerhin aber bis maximal 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie zwar über das Behandlungsende hinaus erhoben wurden, jedoch nicht bis zum Studienende. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Angaben zu Folgetherapien

Es gibt keine Hinweise darauf, dass es grundsätzliche Einschränkungen bei der Folgetherapie gab. Im Modul 4 A liegen allerdings keine Angaben zu Folgetherapien für die relevante Teilpopulation vor.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie CLL11.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (relevante Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Obinutuzumab + Chlorambucil N ^a = 255 ^b | Rituximab + Chlorambucil N ^a = 242 |
|---|---|---|
| CLL11 | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 73 (7) | 74 (7) |
| Geschlecht [w / m], % | 38 / 62 | 39 / 61 |
| Abstammung | | |
| kaukasisch | 246 (96) | 231 (95) |
| andere | 9 (4) | 11 (5) |
| geografische Region, n (%) | | |
| Nordamerika | 12 (5) | 13 (5) |
| Zentral- und Südamerika | 3 (1) | 2 (< 1) |
| Westeuropa | 175 (69) | 165 (68) |
| Asien-Pazifik | 20 (8) | 18 (7) |
| andere | 45 (18) | 44 (18) |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], n (%) | | |
| ≤ 12 Monate | 60 (24) | 70 (29) |
| 13–24 Monate | 41 (16) | 31 (13) |
| > 24 Monate | 153 (60) | 141 (58) |
| CIRS-Score, n (%) | | |
| ≤ 6 Punkte | 63 (25) | 75 (31) |
| > 6 Punkte | 192 (75) | 167 (69) |
| Kreatinin-Clearance, n (%) | | |
| < 70 ml/min | 178 (70) | 176 (73) |
| ≥ 70 ml/min | 77 (30) | 66 (27) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 91 (36) | 85 (35) |
| 1 | 136 (53) | 111 (46) |
| 2 | 27 (11) | 43 (18) |
| 3 | 1 (< 1) | 2 (1) |
| 4 | 0 (0) | 0 (0) |
| Binet-Stadium, n (%) | | |
| A | 59 (23) | 57 (24) |
| B | 104 (41) | 85 (35) |
| C | 92 (36) | 100 (41) |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Obinutuzumab + Chlorambucil N ^a = 255 ^b | Rituximab + Chlorambucil N ^a = 242 |
|--|---|---|
| B-Symptomatik, n (%) | | |
| Fieber | | |
| ja | 8 (3) | 7 (3) |
| nein | 247 (97) | 234 (97) |
| Nachtschweiß | | |
| ja | 76 (30) | 69 (29) |
| nein | 178 (70) | 172 (71) |
| Gewichtsverlust | | |
| ja | 31 (12) | 36 (15) |
| nein | 224 (88) | 205 (85) |
| Molekulargenetische und zytogenetische Faktoren, n (%) | | |
| 17p-Deletion oder TP53-Mutation | 0 (0) | 0 (0) |
| 12q-Trisomie | 45 (18) | 44 (18) |
| 11q-Deletion | 46 (18) | 43 (18) |
| 13q-Deletion | 79 (31) | 75 (31) |
| keine Abnormität | 65 (25) | 58 (24) |
| andere | 20 (8) | 22 (9) |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. ^c | k. A. ^c |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. ^d | k. A. ^d |
| <p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. in die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (2017) geht im Vergleich zum Interimsdatenschnitt (2013) 1 weitere Person ein</p> <p>c. Bezogen auf die Gesamtpopulation brachen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (2017) 20 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 13 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Behandlung ab.</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation brachen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (2017) 78 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 88 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Studie ab. Die Studie wurde überwiegend aufgrund von Krankheitsprogression, Tod und anderen, nicht weiter spezifizierten Gründen abgebrochen.</p> <p>11q- / 13q-Deletion: Deletion des langen Arms von Chromosom 11 / 13; 12q-Trisomie: Trisomie des langen Arms von Chromosom 12; 17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53; w: weiblich</p> | | |

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ähnlich. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 73 bzw. 74 Jahre alt, der Anteil männlicher Studienteilnehmer überwog. Fast alle Patientinnen und Patienten waren kaukasischer Abstammung und hatten einen ECOG-PS ≤ 2. Der CIRS-Score lag bei mehr als 2 Dritteln der

Patientinnen und Patienten bei > 6 Punkten, und etwa 70 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min auf. Angaben zum Therapie- bzw. Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil (relevante Teilpopulation)

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Obinutuzumab + Chlorambucil | Rituximab + Chlorambucil |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| CLL11 | | |
| Datenschnitt 09.05.2013 | | |
| Behandlungsdauer [Monate] | N = 260^a | N = 236^a |
| Median [Min; Max] | 5,08 [0,02; 8,53] ^b | 5,08 [0,02; 7,66] ^b |
| Mittelwert (SD) | 4,55 (1,89) ^b | 4,92 (1,17) ^b |
| Beobachtungsdauer [Monate] | N = 255 | N = 242 |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [Min; Max] | k. A. [0,03; 36,21] | k. A. [0,79; 35,84] |
| Mittelwert (SD) | 19,06 (k. A.) | 19,37 (k. A.) |
| Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität | k. A. | k. A. |
| Nebenwirkungen | k. A. | k. A. |
| Datenschnitt 10.10.2017 | | |
| Behandlungsdauer [Monate] ^c | N = 260^a | N = 236^a |
| Median [Min; Max] | 5,08 [0,02; 8,53] ^b | 5,08 [0,02; 7,66] ^b |
| Mittelwert (SD) | 4,55 (1,89) ^b | 4,92 (1,17) ^b |
| Beobachtungsdauer [Monate] | N = 256 | N = 242 |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [Min; Max] | k. A. [0,03; 85,09] | k. A. [0,79; 83,71] |
| Mittelwert (SD) | 53,30 (k. A.) | 51,57 (k. A.) |
| Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität | k. A. | k. A. |
| Nebenwirkungen | k. A. | k. A. |
| <p>a. Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Medikation erhalten haben, wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation analysiert („as treated“).</p> <p>b. eigene Berechnung: Umrechnung von Wochen in Monate</p> <p>c. Da laut pU alle Patientinnen und Patienten die Behandlung bereits zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnitts (2013) beendet hatten, führt er die Berechnungen zur Behandlungsdauer für den finalen Datenschnitt (2017) nicht durch. Dies steht jedoch im Widerspruch dazu, dass in die Auswertung der Beobachtungsdauern zum finalen Datenschnitt im Vergleich zu der zum Interimsdatenschnitt 1 weitere Person eingeht.</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p> | | |

Die Behandlungsdauer ist zum Interimsdatenschnitt (2013) zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ähnlich. Dies gilt auch für den finalen Datenschnitt (2017), da laut pU alle Patientinnen und Patienten die Behandlung bereits zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnitts beendet hatten. Angaben zur mittleren / medianen Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte liegen mit Ausnahme des Mittelwerts beim Gesamtüberleben nicht vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - B-Symptome
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Für die Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 hatte der pU im Dossier unter anderem Post-hoc-Auswertungen zum nicht prädefinierten Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome dargestellt. Dieser Endpunkt wurde vom G-BA als relevant herangezogen. Im aktuellen Dossier hat der pU den Endpunkt nicht dargestellt. Grundsätzlich ist der Endpunkt B-Symptome patientenrelevant und entsprechende Ergebnisse aus einer geeigneten Auswertung, die alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, werden herangezogen.

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.2), wird auf eine Bewertung des endpunktübergreifenden sowie endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie CLL11 verzichtet.

2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CLL11 sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie CLL11 insgesamt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zum finalen Datenschnitt

Die finale Auswertung der Studie CLL11 erfolgte mit dem Datenschnitt vom 10.10.2017. Für diesen finalen Datenschnitt legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU jedoch ausschließlich Auswertungen zum Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013 vor. Diesen Datenschnitt bezeichnet der pU als final bzw. konfirmatorisch für diese Endpunkte. Warum der pU die Interimsanalyse für diese Endpunkte als final ansieht, ist allerdings nicht nachvollziehbar. Abweichend von der Vorgabe in der Dossievorlage [24] liegen somit zu keinem der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, Auswertungen für alle erhobenen relevanten Endpunkte vor. Dabei ist davon auszugehen, dass für die patientenberichteten Endpunkte zum finalen Datenschnitt weitere Daten in bedeutsamem Umfang hinzukommen. Laut Studienprotokoll wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 bis Progression und Beginn einer Folgetherapie, maximal 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten, erhoben. Gemäß Modul 4 A erfolgte die Erhebung bis zum Follow-up-Monat 84 (= 7 Jahre).

Zum Zeitpunkt des Interimsdatenschnitts (2013) beträgt das Follow-up der Patientinnen und Patienten maximal 3,5 Jahre. Zudem hat zu diesem Datenschnitt nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation eine Folgetherapie begonnen (16,5 % im Interventionsarm und 26,1 % im Vergleichsarm). Dies deutet darauf hin – unter der Annahme, dass bis zum Interimsdatenschnitt kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen hatte –, dass ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten (auch in der relevanten Teilpopulation) noch unter Beobachtung stand. Daher ist davon auszugehen, dass für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum finalen Datenschnitt noch Daten in bedeutsamem Umfang erhoben wurden. Darauf basierende Ergebnisse fehlen für die Nutzenbewertung.

Adäquate Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 erforderlich

Bei den Auswertungen des pU im Dossier ergeben sich zusätzlich zur beschriebenen Unvollständigkeit folgende Kritikpunkte: Der pU legt Responderanalysen (relatives Risiko [RR]) vor. Neben Ergebnissen zum einzigen Auswertungszeitpunkt während der Behandlung (Tag 1 des 4. Zyklus), legt der pU Ergebnisse zum Follow-up-Monat 3 vor. Es ist unklar, auf

welcher Grundlage der pU den Auswertungszeitpunkt Follow-up-Monat 3 wählt, zumal dieser bei keiner Auswertung der patientenberichteten Endpunkte präspezifiziert war. Es ist zudem nicht verständlich, warum vorliegende Erhebungen, die sogar bis zum Follow-up-Monat 84 erfolgten (wenn keine Folgetherapie begonnen wurde), nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden. Zudem fehlen Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern. Diese werden zum finalen Datenschnitt benötigt, um abzuschätzen, ob eine Auswertung über das RR insbesondere für spätere Erhebungszeitpunkte adäquat ist.

Für die Auswertung der kontinuierlichen Daten ordnet der pU offenbar Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, einem konstruierten Zeitpunkt zu (Follow-up-Tag 28 und Follow-up-Monate 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84 nach Behandlungsende). Dieses Vorgehen kann insbesondere bei progredienten Verläufen mit unterschiedlichen individuellen Behandlungsdauern zu einer starken Verzerrung führen. Daher sollten die erhobenen Werte den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung zugeordnet werden. Aufgrund der in beiden Armen im Median identischen und im Mittel sehr ähnlichen Behandlungsdauern erscheint dieser Aspekt in der vorliegenden Situation jedoch vernachlässigbar zu sein.

Insgesamt werden, um eine Aussage zum Zusatznutzen machen zu können, die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zum finalen Datenschnitt in einer geeigneten Auswertung benötigt, z. B. in Form von Responderanalysen während der Behandlung und zum spätmöglichen Zeitpunkt, zu dem eine adäquate Auswertung möglich ist [25], oder in Form von Analysen kontinuierlicher Daten, die den gesamten Studienzeitraum abdecken. Dabei werden bevorzugt Responderanalysen herangezogen:

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [25] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite, zum EORTC siehe auch A20-97 [26]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA: [27]).

Keine Auswertungen zu den Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation

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

Die vom pU gebildete relevante Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.3.2) besteht lediglich aus ca. 75 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation. Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts werden Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich der Population bei weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

erfüllt ist, nur dann eingeschlossen, wenn Analysen der relevanten Teilpopulation vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation anwendbar sind [25]. Der pU liefert weder die Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation noch legt er plausibel dar, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation zu den Nebenwirkungen auf die relevante Teilpopulation anwendbar sind.

Zudem ergeben sich zu den Auswertungen des pU folgende weitere Kritikpunkte. Zudem legt der pU Auswertungen unter Verwendung des RR, nicht aber des HR vor. Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer für diese Endpunkte fehlen. Die geplante Nachbeobachtung bei den SUEs sowie schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) endet allerdings entweder nach einem definierten Zeitraum oder mit dem Beginn einer Folgetherapie (siehe Tabelle 8). Daher werden die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern benötigt, um abzuschätzen, ob die Verwendung des RR in diesen Fällen adäquat ist. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen überdies keine Angaben im Dossier des pU vor, ob es sich dabei jeweils um den Abbruch mindestens 1 oder beider Komponenten handelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der Abbruch mindestens 1 Komponente eine adäquate Operationalisierung dar.

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Auch die Angaben des pU zu den häufigen unerwünschten Ereignissen sind unabhängig von dem zuvor geschilderten Problem bei der ausgewerteten Population bereits für die Gesamtpopulation nicht vollständig. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [24]. Eine vollständige Darstellung dieser häufigen UEs (getrennt nach UEs ohne weitere Differenzierung, SUEs, UEs differenziert nach Schweregrad) ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofils sowie die Auswahl spezifischer UEs unverzichtbar [25].

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

Weitere Kritikpunkte

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, fehlen im Dossier des pU auch Angaben zu den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern sowie zu den in der Studie eingesetzten Folgetherapien. Neben den unvollständig dargestellten Ergebnissen erschwert dies die Interpretation der Studiendaten zusätzlich.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

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

Aufgrund der unvollständigen Daten ist eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab + Chlorambucil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wird ebenfalls verzichtet.

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab + Chlorambucil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: Obinutuzumab + Chlorambucil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist | Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Der G-BA geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nicht zu berücksichtigen sind, da eine Chemoimmuntherapie für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht angezeigt ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 CLL11 einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

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

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 chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab als Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist. Obinutuzumab ist für diese Patientinnen und Patienten in Kombination mit Chlorambucil anzuwenden [14].

In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Zielpopulation um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Ferner wird angenommen, dass Patientinnen und Patienten mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nicht zu berücksichtigen sind, da eine Chemoimmuntherapie für diese Gruppe grundsätzlich nicht angezeigt ist. Dies entspricht den Angaben des pU.

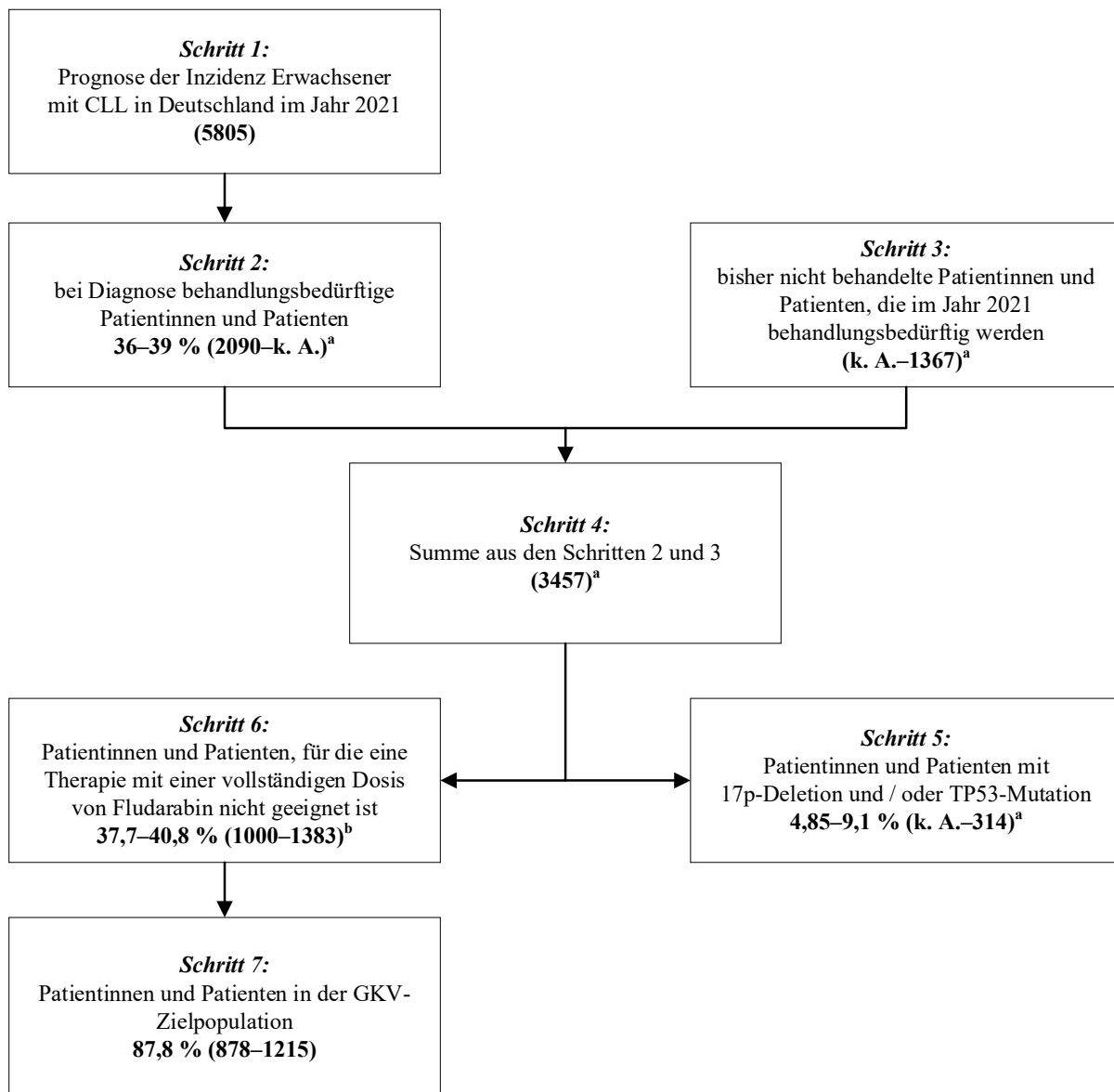
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Den Ausführungen des pU zufolge bleibt die CLL trotz einer stetigen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten unheilbar. Die Therapieziele seien eine lange progressionsfreie Zeit und ein verlängertes Gesamtüberleben bei erhaltener Lebensqualität und damit eine Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum. Der pU beschreibt den Stellenwert von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil in der Erstlinientherapie der CLL. Dafür verweist er auf die Empfehlung als Behandlungsoption für unfitte Patientinnen und Patienten in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [19,28].

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mittels eines epidemiologischen Modells, das in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck entwickelt wurde. Den Angaben des pU zufolge handelt es sich um ein inzidenzbasiertes Markov-Modell mit monatlicher Zykluslänge und konstanten Übergangswahrscheinlichkeiten, welches die Transformation von einer nicht behandlungsbedürftigen zu einer behandlungsbedürftigen CLL sowie das Versterben nicht behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten mit langen Krankheitsverläufen berücksichtigt. Das Vorgehen des pU ist in der folgenden Abbildung 1 schematisch dargestellt und wird anschließend genauer beschrieben und

bewertet. Es ähnelt sehr stark dem Vorgehen im früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [12,29].



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Bei den Schritten 2 bis 5 nimmt der pU eine Variation von Inputparametern vor, macht aber keine Angaben zu den daraus resultierenden Patientenzahlen je Berechnungsschritt.

b. Die Anzahl von 1383 stellt das vom pU genannte Resultat der in den vorigen Schritten und in diesem Schritt vorgenommenen Parametervariationen dar.

17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie;

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53: Mutation des Tumorproteins p53

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, führt der pU in seiner Berechnung eine Variation verschiedener Inputparameter durch. Dies dient dazu, die Unsicherheit zu adressieren. Für die Schritte 2 bis 5 macht der pU keine Angaben dazu, welche Patientenzahlen je Schritt aus der Variation resultieren. Er macht aber eine Angabe zur Patientenzahl, die sich in Schritt 6 aus der Variation der verschiedenen Parameter ergibt. In der vorliegenden Beschreibung des Vorgehens des pU wird an den entsprechenden Stellen auf die variierten Parameter hingewiesen.

Schritt 1: Prognose der Inzidenz Erwachsener mit CLL in Deutschland im Jahr 2021

Der pU zieht zunächst Angaben zur Inzidenzrate der CLL (C91.1 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) pro 100 000 Personen nach Alter, Geschlecht und Diagnosejahren heran. Diese hat ihm – seinen Ausführungen zufolge – das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut auf Anfrage zur Verfügung gestellt [30]. Der pU bildet Mittelwerte aus den geschlechts- und altersspezifischen Angaben der 3 aktuellsten Jahre der Auswertung (2014 bis 2016).

Die Mittelwerte multipliziert der pU mit den entsprechenden Bevölkerungszahlen für den 31.12.2021 laut der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, G1-L2-W2) des Statistischen Bundesamtes [31].

Nach Angabe des pU resultiert daraus eine Anzahl von 5805 neu erkrankten Erwachsenen mit CLL im Jahr 2021.

Schritt 2: bei Diagnose behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten

Anschließend bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die von der Anzahl aus Schritt 1 bei Diagnose behandlungsbedürftig sind. Dafür zieht er eine Beobachtungsstudie mit Daten aus 48 Zentren aus Deutschland heran [32]. In die Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit CLL eingeschlossen, bei denen eine die Behandlung betreffende Entscheidung (Einleitung, Änderung oder Beendigung der Therapie) im 1. oder 2. Quartal des Jahres 2011 stattgefunden hat. Der Publikation zufolge wurde von 396 Patientinnen und Patienten nach initialer Diagnose eine Therapie bei 36 % der Patientinnen und Patienten unverzüglich begonnen.

Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 1. Es resultiert nach Angabe des pU eine Anzahl von 2090 Patientinnen und Patienten.

Parametervariation

Der pU variiert in seiner Berechnung den Anteil der bei Diagnose unmittelbar behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten. Dafür zieht er anstelle des Anteils von 36 % einen Wert von 39 % heran. Er stützt sich auf eine Publikation von Schmidt et al. [33], in der die Ergebnisse von 2 Untersuchungen aus Zentren aus Deutschland präsentiert werden. Der Anteilswert bezieht sich auf die Untersuchung aus dem 4. Quartal 2009, in der 521 Patientinnen und Patienten mit indolentem Lymphom (davon 38 % mit CLL) aus 57 Zentren eingeschlossen

wurden. Der Untersuchung zufolge wurde bei Patientinnen und Patienten mit CLL eine Behandlung bei 39 % unmittelbar nach der initialen Diagnose begonnen.

Schritt 3: bisher nicht behandelte Patientinnen und Patienten, die 2021 behandlungsbedürftig werden

Patientinnen und Patienten, die sich nach Diagnose im Zustand des beobachtenden Abwartens befinden, können im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden. Um die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten für das Jahr 2021 zu schätzen, ermittelt der pU zunächst Neuerkrankungen aus früheren Jahren (Burn-in-Phase von 10 Jahren nach Angabe des pU). Er geht davon aus, dass nach dieser Zeit die Modellzustände vollständig befüllt bzw. stabilisiert sind (siehe dazu auch die Publikation von Eisemann et al. [34], in der die grundlegende Modellstruktur beschrieben wurde).

Für die Neuerkrankungen aus den früheren Jahren zieht der pU die beim ZfKD angefragten alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten [30] in Verbindung mit der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes [35] (für die Jahre bis 2019) bzw. mit der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [31] (ab Jahr 2020; Variante G1-L2-W2) heran. Er beschreibt, dass er für die Jahre ab 2017 die alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwerte der Inzidenzraten [30] aus den Jahren 2014 bis 2016 verwendet hat.

Entsprechend der Vorgehensweise bei den Neuerkrankungen im Jahr 2021 (siehe Schritte 1 und 2) geht der pU davon aus, dass 36 % [32] der Patientinnen und Patienten bei Diagnose direkt behandlungsbedürftig sind. Demnach werden bei Diagnose 64 % zunächst abwartend beobachtet.

Wie zuvor beschrieben, berücksichtigt der pU in dem Markov-Modell, dass Patientinnen und Patienten vor einer Behandlungsbedürftigkeit versterben können. Um dies zu modellieren, trifft der pU die Annahme, dass die Sterbewahrscheinlichkeit der nicht behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten nicht von der Wahrscheinlichkeit der Allgemeinbevölkerung abweicht. Er beschreibt, dass die monatlichen Sterbefälle auf Individualebene berechnet wurden, indem der Altersgruppenmittelwert der Patientinnen und Patienten mit CLL mit der korrespondierenden jährlichen Sterbewahrscheinlichkeit, geteilt durch 12, multipliziert wurde. Die mittlere Sterbewahrscheinlichkeit betrug nach Angabe des pU über alle Altersgruppen hinweg ca. 0,5 % im Monat. Dies basiert auf der Sterbetafel des Statistischen Bundesamtes für 2017/2019 [36]. Der pU führt aus, dass die verstorbenen Patientinnen und Patienten von einem Wechsel in den behandlungsbedürftigen Zustand und somit von der Zielpopulation ausgeschlossen sind.

Um den monatlichen Übergang vom Zustand des abwartenden Beobachtens zu einer behandlungsbedürftigen CLL zu modellieren, geht der pU von einer Übergangswahrscheinlichkeit von 0,65 % pro Monat aus. Dafür verweist er auf 3 Publikationen, in denen den Autoren zufolge Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit ab Diagnose bis zum Beginn einer Erstlinientherapie zu finden sind [37-39]. Die Angaben basieren auf Daten aus den USA [38,39]

und Italien [37] und auf Patientinnen und Patienten, die zwischen 1995 und 2006 diagnostiziert [38] bzw. zwischen 1991 und 2000 beobachtet [37] bzw. zwischen 2004 und 2009 vorstellig [39] wurden. Der pU gibt an, eine eigene Anpassung der Kaplan-Meier-Kurven mit einer Exponentialfunktion vorgenommen zu haben. Die 3 auf dieser Basis vom pU angegebenen Übergangswahrscheinlichkeiten gewichtet er mit der Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Unter Annahme der monatlichen Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell berechnet der pU eine Anzahl von 1367 Patientinnen und Patienten, die zunächst abwartend beobachtet, aber im Jahr 2021 behandlungsbedürftig werden.

Parametervariation

Wie schon in Schritt 2, variiert der pU auch hierfür den Anteil der bei Diagnose behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten auf Grundlage von Schmidt et al. [33]. Für die Variation nimmt er also erneut an, dass 39 % unmittelbar nach Diagnose eine Behandlung beginnen. Demnach werden nach Diagnose 61 % zunächst abwartend beobachtet.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 2 und 3

Im Anschluss daran summiert der pU die Anzahlen aus den Schritten 2 und 3. Ohne Parametervariation ermittelt er eine Anzahl von 3457 behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten im Jahr 2021. Für die Parametervariation liefert der pU keine Patientenzahl für diesen Schritt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation

Der pU ermittelt die Anzahl mit einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation unter den behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten, da für diese eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist und sie daher nicht zur Zielpopulation zählen. Er stützt sich dafür auf Daten der CLL4-Studie, in der erstmalig behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit CLL zwischen 18 und 65 Jahren im Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2003 eingeschlossen wurden [40]. Von 328 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten 28 (8,5 %) eine TP53-Mutation und 2 (0,6 %) hatten eine 17p-Deletion ohne TP53-Mutation. Auf dieser Grundlage geht der pU in Summe von einem Anteil von 9,1 % aus.

Bezogen auf die Anzahl aus Schritt 4 entspricht der vom pU angenommene Anteil einer Anzahl von 314 Patientinnen und Patienten.

Parametervariation

Zur Berücksichtigung der Unsicherheit des Anteils mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation zieht der pU zusätzlich einen Wert von 4,85 % heran. Dieser basiert auf Daten zu 268 neu diagnostizierten CLL-Patientinnen und Patienten im Alter von bis zu 75 Jahren aus dem schwedischen Teil der populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie SCALE [41]. Davon hatten 13 (4,85 %) eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist

Der pU geht davon aus, dass von den behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten 37,7 % einen reduzierten oder schlechten Allgemeinzustand aufweisen und damit für sie keine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin infrage kommt. Der Anteilswert basiert auf einer Beobachtungsstudie [32], auf die er bereits in den Schritten 2 und 3 zurückgegriffen hat. Aus der zugehörigen Publikation sind Daten zum Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu entnehmen. Für diejenigen mit unbekanntem Allgemeinzustand geht der pU davon aus, dass sie sich ebenso auf die verschiedenen Allgemeinzustände verteilen wie die restlichen Patientinnen und Patienten. Er ermittelt auf Grundlage der Publikation [32] einen Anteil von 47,8 % mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand („slow go“ oder „no go“) bei den über 67-Jährigen und von 21,1 % bei den unter 67-Jährigen. Der pU beschreibt, dass sich durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die Altersverteilung der von ihm berechneten inzidenten Patientinnen und Patienten ein gewichteter Anteilswert von 37,7 % ergibt.

Aufgrund der vom pU in Modul 3 A je Schritt genannten Anzahlen ist davon auszugehen, dass er den Anteil von 37,7 % zunächst auf die Anzahl aus Schritt 4 überträgt und anschließend die Anzahl der Patientinnen und Patienten abzieht, die eine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen (siehe Schritt 5). Der pU ermittelt eine Anzahl von 1000 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist.

Parametervariation und daraus resultierende Patientenzahl

Als letzten Parameter variiert der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist. Er beschreibt, dass hinsichtlich des Anteils von 37,7 % von einer Unterschätzung auszugehen ist, weil die Bewertung des Allgemeinzustands in der zugrunde liegenden Beobachtungsstudie zum Diagnosezeitpunkt stattfand [32]. Unter der Annahme einer medianen Zeit von der Diagnose bis zur Erstlinientherapie von 6,6 Jahren [38] und eines linearen Zusammenhangs von Alter und Allgemeinzustand ermittelt der pU – ausgehend von dem Anteil von 37,7 % – eine Obergrenze von 40,8 %.

Den Angaben des pU zufolge resultiert aus den verschiedenen Parametervariationen eine Anzahl von 1383 Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgehend von der Spanne von 1000 bis 1383 Patientinnen und Patienten, die sich in Schritt 6 unter Einbezug der Parametervariation ergibt, ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Er geht von einem GKV-Anteil von 87,8 % aus [35,42]. Dies entspricht einer Anzahl von 878 bis 1215 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar, wobei die Berechnungen insbesondere zu Schritt 3 in Modul 3 A nicht vollumfänglich dargestellt sind. So lässt sich z. B. auf Grundlage der Beschreibung des pU die Anzahl der Sterbefälle unter den bislang nicht behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten nicht exakt, sondern nur in der Größenordnung nachvollziehen. Um die Rechenschritte des pU genau nachvollziehen zu können, wäre die Angabe einer Markov-Spur mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich je Zyklus in den verschiedenen Zuständen befinden, vonnöten.

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in der Größenordnung der Anzahl aus dem Beschluss zum früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [43], welche als in ihrer Größenordnung plausibel bewertet wurde [29]. Es ist jedoch insbesondere auf die folgenden Aspekte hinzuweisen.

Zu Schritt 3: Übergangswahrscheinlichkeiten

Inwiefern die vom pU ermittelte monatliche Übergangswahrscheinlichkeit vom nicht behandlungsbedürftigen in den behandlungsbedürftigen Zustand das aktuelle Versorgungsgeschehen in Deutschland abbildet, ist fraglich. Dafür sind die folgenden Gründe zu nennen:

- Die Daten stammen aus internationalen Studien und reichen teilweise bis in einen Beobachtungszeitraum ab 1991 zurück [37]. Es ist nicht auszuschließen, dass Unterschiede zum aktuellen Versorgungsgeschehen in Deutschland vorliegen.
- In den Untersuchungen wurden deutlich jüngere Patientenpopulationen betrachtet als im deutschen Versorgungsgeschehen zu erwarten sind.
- Die Patientenpopulationen unterscheiden sich zwischen den 3 Untersuchungen. In der Untersuchung aus Italien handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die erst diagnostiziert und dann an verschiedene hämatologische Zentren überwiesen wurden [37]. Alle hatten bei Diagnose Binet-Stadium A, und ihr Rai-Stadium lag zwischen 0 und II. Die beiden Untersuchungen aus den USA [38,39], die aufgrund der Gewichtung nach der Patientenzahl ein höheres Gewicht bei der Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeit erhalten, beziehen sich jeweils auf Patientinnen und Patienten, die während eines definierten Zeitraums in einem einzelnen Zentrum vorstellig wurden. Die Diagnose konnte auch vor der Vorstellung im Zentrum liegen (12 Tage im Median [38] bzw. 3,4 Monate im Median [39]). Die jeweils für die Patientinnen und Patienten angegebenen Rai-Stadien lagen laut der Publikationen zwischen 0 und IV (keine Angabe zu Binet) [38,39].
- Aufgrund der Gewichtung nach der Patientenzahl erhält die Analyse mit dem kürzesten Follow-up [39] das höchste Gewicht bei der Ermittlung der Übergangswahrscheinlichkeit.

Des Weiteren wurde für das Modell angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten mit CLL nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Der pU weist selbst darauf hin, dass dies – isoliert betrachtet – zu einer Überschätzung in diesem Schritt führen könnte.

Zu den Schritten 5 und 6

Vorgehensweise bei der Verringerung um Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation

Die vom pU für das Vorliegen einer 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation bei behandlungsbedürftigen aber bisher nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten angenommene Anteilsspanne (4,85 % bis 9,1 %) liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie in früheren Verfahren, auch wenn zuvor bereits etwas höhere Anteilswerte veranschlagt wurden (beispielsweise 8 % bis 13,2 % in der Berechnung der Zielpopulation von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab [44]).

Die Vorgehensweise des pU bei der Verringerung um die Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation führt möglicherweise dazu, dass er eine zu hohe Anzahl abzieht. Dies liegt darin begründet, dass in Schritt 6 scheinbar zunächst eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit den Allgemeinzuständen „slow go“ und „no go“ vorgenommen wurde. Folglich darf nicht im Anschluss die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation (Schritt 5) abgezogen werden. Es ist unsicher, wie sich die Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation auf die verschiedenen Allgemeinzustände („go go“, „slow go“ oder „no go“) verteilen.

Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist, stützt sich der pU auf Daten für den Allgemeinzustand aus einer Beobachtungsstudie [32]. Dies lässt sich auf Basis der aktuellen DGHO-Leitlinie [19] grundsätzlich nachvollziehen. Aus der von ihm vorgelegten Publikation [32] lässt sich nicht entnehmen, worauf die Zuordnung zu den Allgemeinzuständen basiert. In der Leitlinie der DGHO wird dafür z. B. ein Cumulative Illness Rating Scale Score von < bzw. ≥ 6 genannt [19].

Der pU weist selbst darauf hin, dass sich die von ihm herangezogenen Daten zum Allgemeinzustand auf den Zeitpunkt der Diagnose beziehen. Vor dem Hintergrund, dass von einer Zunahme von Komorbiditäten im Alter und bei längerem Fortbestand einer CLL auszugehen ist, könnte der Anteil (37,7 %) für die Gesamtheit der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten eine Unterschätzung darstellen. Diesem Aspekt versucht der pU im Rahmen der Parametervariation Rechnung zu tragen, indem er unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs von Alter und Allgemeinzustand selbst eine Obergrenze des Anteils (40,8 %) berechnet. Die Berechnung der Obergrenze findet unter Mitberücksichtigung der medianen Zeit von der Diagnose bis zur Erstlinientherapie statt. Dafür veranschlagt der pU 6,6 Jahre auf Grundlage einer der Untersuchungen aus den USA, die er zuvor schon für die Ermittlung der Übergangswahrscheinlichkeit vom nicht behandlungsbedürftigen zum behandlungsbedürftigen Zustand herangezogen hat (siehe Schritt 3) [38]. Es ist fraglich, ob aus dieser Vorgehensweise eine sinnvolle Obergrenze für den beschriebenen Anteil resultiert. Mit Blick auf die Zeit von der Diagnose bis zur Erstlinientherapie ist z. B. anzumerken, dass

Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen in den vom pU angeführten Quellen [37-39] vorliegen und unklar ist, welche dem aktuellen Versorgungsgeschehen am nächsten liegt. Im früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet wurde eine deutlich breitere Spanne für den beschriebenen Anteilswert angenommen (25,7 % bis 46,1 %), die jedoch auf unsicheren Quellen basierte [29].

Einordnung in früheres Verfahren

Die vom pU im vorliegenden Dossier angegebene Spanne liegt innerhalb der von ihm im früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet angegebenen Spanne (818 bis 1477 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [12]). Die wesentlichen Unterschiede zur früheren Berechnung liegen in der Verwendung aktuellerer Angaben für die Inzidenz der CLL, einer weniger breiten Spanne für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet ist (37,7 bis 40,8 % statt 25,7 bis 46,1 % [12]) sowie in der zusätzlichen Verringerung um die Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten stellt die aktuelle Angabe des pU die vom G-BA im Beschluss zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet angegebenen Patientenzahlen (ca. 818 bis 1477 Patientinnen und Patienten [43]) nicht infrage.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der Beschreibung des pU zufolge schätzt er auch die zukünftige Entwicklung der Zielpopulation basierend auf dem beschriebenen epidemiologischen Modell. Als Grundlage prognostiziert er die jährliche Fallzahl der CLL-Inzidenz bis ins Jahr 2026. Aus der Berechnung des pU resultiert eine geringfügige Zunahme der Patientenzahl bis ins Jahr 2026 (1091 bis 1545 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils).

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 12 in Verbindung mit Tabelle 13.

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.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Rituximab + Bendamustin oder
- Rituximab + Chlorambucil

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Obinutuzumab + Chlorambucil entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab [14]. Er geht von 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen aus. Die Gabe von Obinutuzumab findet im 1. Zyklus 3- bis 4-mal und in den darauffolgenden Zyklen jeweils 1-mal statt. Die Spanne im 1. Zyklus folgt daraus, dass die 1. Dosis von Obinutuzumab auf 2 Tage verteilt werden kann [14]. Somit ergeben sich nach Angabe des pU 8 oder 9 Behandlungstage mit Obinutuzumab, wobei beide Anzahlen zum identischen Verbrauch führen. Für Chlorambucil setzt der pU 12 Behandlungstage an.

Für Bendamustin und Chlorambucil geht der pU in den jeweiligen Kombinationen von einer Anzahl von 12 Behandlungstagen aus (6 Zyklen mit jeweils 2 Gaben). Dies entspricht den jeweiligen Angaben zu den Kombinationen gemäß den Therapieprotokollen, auf die in der DGHO-Leitlinie verwiesen wird [19]. Sie werden hier zum Abgleich herangezogen, weil die Fachinformationen zu Rituximab, Bendamustin und Chlorambucil keine Informationen zur Dosierung der jeweiligen Kombination beinhalten [15,17,45].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Rituximab in den beiden Kombinationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen der Fachinformation [15].

3.2.2 Verbrauch

Der vom pU in der Berechnung angenommene Verbrauch von Obinutuzumab + Chlorambucil entspricht der Fachinformation von Obinutuzumab [14].

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlungstag von Rituximab + Bendamustin und Rituximab + Chlorambucil entsprechen der Fachinformation von Rituximab sowie den Therapieprotokollen, auf die in der DGHO-Leitlinie verwiesen wird [19]. Der in der Berechnung angenommene Gesamtverbrauch inklusive Verwurf ist für Chlorambucil korrekt. Für Bendamustin setzt der pU in seiner Berechnung 15 Packungen mit jeweils 5 Einheiten zu je 25 mg und damit einen Gesamtverbrauch inklusive Verwurf von 1875 mg an. Es gibt eine Kombination anderer Packungsgrößen bzw. Wirkstärken, die zu einem geringeren Verwurf führt (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.3). Für Rituximab berechnet der pU zwar korrekt den Verbrauch, der pro Behandlungstag inklusive Verwurf entsteht. Er berücksichtigt aber nicht den packungsbedingten Verwurf, der daraus resultiert, dass das von ihm angesetzte Präparat in der kleineren Wirkstärke (100 mg) eine Packungsgröße von 2 Durchstechflaschen aufweist.

Der Verbrauch von Chlorambucil richtet sich nach dem Körpergewicht, und der Verbrauch von Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche [15,19]. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 zugrunde [46].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021 wieder.

Für Bendamustin veranschlagt der pU in seiner Berechnung 15 Packungen mit jeweils 5 Einheiten zu je 25 mg. Es gibt eine wirtschaftlichere Kombination mit anderen Packungsgrößen bzw. Wirkstärken (2 Packungen mit jeweils 5 Einheiten zu je 100 mg, 2 Packungen mit jeweils 1 Einheit mit 100 mg und 5 Packungen mit jeweils 5 Einheiten zu je 25 mg).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Bei Obinutuzumab sind die Kosten der Prämedikation insgesamt unterschätzt, weil der pU nicht die Kosten für die in der Fachinformation [14] genannte Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Analgetikum / Antipyretikum veranschlagt.
- Der pU setzt außerdem keine Kosten für die Prämedikation bei Rituximab an [15].
- Für die praxisklinische Betreuung setzt der pU keine Kosten an.

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.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Rituximab + Bendamustin sowie für Rituximab + Chlorambucil plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 14 in Abschnitt 4.4.

Für Obinutuzumab + Chlorambucil berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 28 907,35 €. Die Angaben umfassen Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel.

Die angegebenen Arzneimittelkosten von Bendamustin sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten von Chlorambucil sind plausibel. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Rituximab ist hingegen jeweils unterschätzt (siehe Abschnitt 3.2.2). Der pU berücksichtigt außerdem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Aspekten, die den Versorgungsanteil von Obinutuzumab + Chlorambucil beeinflussen könnten. Er verweist z. B. auf die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab [14]. Zu Patientengruppen, die aufgrund der Fachinformation nicht mit Chlorambucil behandelt werden sollten, äußert sich der pU nicht [17].

Den Ausführungen des pU zufolge ist nicht davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation Obinutuzumab + Chlorambucil erhalten. Er nimmt jedoch keine Quantifizierung des Versorgungsanteils vor. Der pU erwartet, dass eine Therapie mit Obinutuzumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 12 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 12: Obinutuzumab + Chlorambucil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation ^a | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist | Rituximab + Bendamustin oder Rituximab + Chlorambucil | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Der G-BA geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation nicht zu berücksichtigen sind, da eine Chemoimmuntherapie für diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich nicht angezeigt ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet) und es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>17p-Deletion: Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins 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 13: 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 |
|--|--|--|--|
| Obinutuzumab + Chlorambucil | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist | 878–1215 | Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in der Größenordnung der Anzahl aus dem Beschluss zum früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [43], welche als in ihrer Größenordnung plausibel bewertet wurde [29]. Aufgrund verschiedener Unsicherheiten in der Berechnung stellt die aktuelle Spanne die vom G-BA zuletzt im gleichen Anwendungsgebiet beschlossenen Patientenzahlen (ca. 818 bis 1477 Patientinnen und Patienten [43]) nicht infrage. |
| a. Angabe des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Obinutuzumab | erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die aufgrund von Begleiterkrankungen eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist | 27 900,56 | 25,74 | 639,00 | 28 565,30 ^b | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. |
| + Chlorambucil | | 342,05 | 0 | 0 | 342,05 ^b | Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. |
| Summe | | 28 242,61 ^b | 25,74 ^b | 639,00 ^b | 28 907,35 | Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unter der Annahme einer 9-maligen Zubereitung von Obinutuzumab plausibel. |
| Rituximab | | 19 475,16 | 0 | 426,00 | 19 901,16 ^b | Die für Bendamustin angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel und die für Chlorambucil sind plausibel. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Rituximab ist für die beiden Kombinationen jeweils unterschätzt. |
| + Bendamustin | | 5261,55 | 0 | 972,00 | 6233,55 ^b | |
| Summe | | 24 736,71 ^b | 0 ^b | 1398,00 ^b | 26 134,71 | |
| Rituximab | | 19 475,16 | 0 | 426,00 | 19 901,16 ^b | Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. |
| + Chlorambucil | | 342,05 | 0 | 0 | 342,05 ^b | |
| Summe | | 19 817,21 ^b | 0 ^b | 426,00 ^b | 20 243,21 | |
| <p>a. Angaben des pU b. eigene Berechnung durch Summierung der Angaben des pU zu den Einzelwirkstoffen bzw. zu den verschiedenen Kostenarten CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

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.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Gazyvaro® soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dosierung

Die Behandlungsdauer beträgt sechs Behandlungszyklen über jeweils 28 Tage. Die empfohlene Dosierung ist Tabelle 1-12 zu entnehmen.

| Zyklus | Tag der Behandlung | Dosierung von Gazyvaro® | Infusionsgeschwindigkeit |
|---------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| 1 | Tag 1 | 100 mg | 25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen |
| | Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) | 900 mg | 50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden. |
| | Tag 8 | 1.000 mg | Infusionen können mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden. |
| | Tag 15 | 1.000 mg | |
| 2 – 6 | Tag 1 | 1.000 mg | |

Um das Risiko für IRR zu reduzieren, muss allen Patienten vor jeder Infusion von Gazyvaro® Prämedikation verabreicht werden: Kortikosteroid intravenös, Analgetikum/Antipyretikum oral, Antihistaminikum. Ebenfalls sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro® in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro® erfordern. Um das Risiko eines TLS zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl (> 25 x 10⁹ /l) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) empfohlen. Versäumte Dosen sollten schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro® sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden. Eine Dosisreduktion von Gazyvaro® wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Gazyvaro® ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen von Gazyvaro® sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Information zur Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro® eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung sollte Gazyvaro® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann bei Neugeborenen mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Neugeborene sollten hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht und die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte verschoben werden. Während der Therapie mit Gazyvaro® und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro® sollten Frauen nicht stillen. Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management Plan.“

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Roche. An open-label, multicenter, three-arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb), or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities; study BO21004, (CLL11); Report No. 1080887; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2018.
4. Roche, Genentech. An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities; study BO21004/CLL11 Stage 2 (GClb vs. RCIb); Report Number 1056550; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2013.
5. F.Hoffmann-La Roche. An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities [online]. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28.
6. Hoffmann-La Roche. Eine offene, multizentrische, 3-armige, randomisierte Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit von RO5072759 + Chlorambucil (GClb) bei progressionsfreiem Überleben im Vergleich mit Rituximab + Chlorambucil (RCIb) oder Chlorambucil (Clb) alleine bei Patienten mit bisher unbehandelter CLL mit Begleiterkrankungen zu untersuchen [online]. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00003740>.
7. Hoffmann-La Roche. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2) [online]. 2018 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610>.
8. European Medicines Agency. Gazyvaro; CHMP assessment report [online]. 2014 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/gazyvaro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. 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>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Obinutuzumab: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 2014 [Zugriff: 28.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-584/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
11. 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; Obinutuzumab [online]. 2015 [Zugriff: 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf.
12. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/#tab/dossier>.
13. 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>.
14. Roche. Gazyvaro 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264>.
15. Roche. MabThera; Stand Februar 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
16. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; 114(16): 3382-3391. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-206185>.
17. Aspen Pharma. Leukeran 2 mg Filmtabletten; Stand Februar 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002596>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie - Medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2017. URL: https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=https%3A//www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/chronische-lymphatische-leukaemie-medikamentoesse-tumorthherapie.
19. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@@guideline/html/index.html>.

20. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Awmf. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [online]. 2018. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>.
21. 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]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.
22. 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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 28.02.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-77_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V2-0.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2019 [Zugriff: 05.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21_VerFO_Aenderung-Anlage-I-II_Kapitel-5_Anlage-II-7.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma; Version 3.2021 [online]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
30. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, rohe Raten und Fallzahlen in Deutschland. 2020.
31. Destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag. Ergebnisse der 14 koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31122018) 2019.
32. Zoellner A-K, Höhler T, Fries S et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 2016; 95(6): 853-861. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2640-z>.
33. Schmidt C, Fingerle-Rowson GR, Boehme A et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(3): 694-702. <https://dx.doi.org/10.3109/10428194.2014.928935>.
34. Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. *Hematol Oncol* 2016. <https://dx.doi.org/10.1002/hon.2198>.
35. Destatis. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland. 2020.
36. Destatis. Sterbetafel 2017/2019; (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2020.
37. Molica S, Mauro FR, Callea V et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica-the Hematology Journal* 2010; 95(3): 464-469. <https://dx.doi.org/10.3324/haemato1.2009.011767>.
38. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009; 115(2): 363-372. <https://dx.doi.org/10.1002/ncr.24004>.
39. Wierda WG, O'Brien S, Wang X et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4088-4095. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9002>.
40. Zenz T, Eichhorst BF, Busch R et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4473-4479. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8762>.
41. Zainuddin N, Murray F, Kanduri M et al. TP53 Mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2011; 35(2): 272-274. <https://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2010.08.023>.

42. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
43. 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 – Obinutuzumab [online]. 2015 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-39_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
45. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter (Bendamustin) 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2020.
46. 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.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| obinutuzumab OR GA-101 OR GA101 OR RO-5072759 OR RO5072759 OR r-7159 OR r7159 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

| |
|--|
| Suchstrategie |
| obinutuzumab* OR GA-101 OR GA101 OR (GA 101) OR RO-5072759 OR RO5072759 OR (RO 5072759) OR r-7159 OR r7159 OR (r 7159) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| obinutuzumab OR GA-101 OR GA101 OR GA 101 OR RO-5072759 OR RO5072759 OR RO 5072759 OR r-7159 OR r7159 OR r 7159 |

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

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 Nr. 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 | nein | nein | nein | nein | ja | nein | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

| Institution | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Christa Knebel, Leukämie- und Lymphomhilfe der Metropolregion Rhein-Neckar | nein | nein | nein | nein | nein | 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?