

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 Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie)

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Acalabrutinib ist der 1. Dezember 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. November 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Acalabrutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acalabrutinib (Calquence) gemäß Fachinformation

Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

- c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Ibrutinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab; die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Fludarabin; sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon. Die chronisch lymphatische Leukämie wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Arzneistoffe

Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)

Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)

Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)

Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um Behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß vorliegender Evidenz werden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, welche körperlich fit sind, primär mit einer intensiven Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) behandelt. Zur Einschätzung, ob ein Patient mit FCR therapiert werden kann, werden unter anderem der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Organfunktionen sowie das Alter berücksichtigt.

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wurde mit Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Bei Ibrutinib in Kombination mit Rituximab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Können Patienten nicht mit einer FCR-Chemoimmuntherapie behandelt werden (Teilpopulation b), so empfehlen Leitlinien eine Kombinationstherapie bestehend aus einem BTK-Inhibitor, Venetoclax oder einem Chemotherapeutikum und einem CD20-

Antikörper. Der Zulassung entsprechend kommen demnach Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder in Kombination mit Obinutuzumab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit entweder Rituximab oder Obinutuzumab in Frage. Gemäß den Ausführungen der AkdÄ kommt für Patienten in gutem Allgemeinzustand ebenfalls eine Monotherapie mit Ibrutinib bzw. eine Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib oder Venetoclax und einem monoklonalen Antikörper gegen CD20 in Frage. In Bezug auf den Einsatz von Ibrutinib verweist die AkdÄ jedoch darauf, dass in den ihren Ausführungen zugrundeliegenden Leitlinien neuere Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen noch nicht berücksichtigt worden sind. Für die Ibrutinib-Monotherapie konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 in den jeweiligen Teilpopulationen kein Zusatznutzen festgestellt werden. Mit Beschluss vom 20. Februar 2020 wurde für Ibrutinib in Kombination mit dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Obinutuzumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten festgestellt, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen. Dieser Zusatznutzen basierte auf einem Vorteil in der Kategorie Nebenwirkungen, wobei sich diesbezüglich auf Basis der vorgelegten Ereigniszeitanalysen nur Aussagen für die ersten 6 Monate der Therapie treffen ließen. Für die Kombination Ibrutinib und Rituximab konnte mit dem Beschluss vom 1. April 2021 für die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, aufgrund fehlender Daten kein Zusatznutzen belegt werden. Bei der Kombination aus Venetoclax und dem CD20-monoklonalen Antikörper Obinutuzumab handelt es sich ebenfalls um eine relativ neue Therapieoption. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für die jeweiligen Teilpopulationen ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt. Insgesamt erachtet der G-BA sowohl in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, als auch derer, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab und Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten, die für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, die Kombinationen Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Demgegenüber geht für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus den vorliegenden Leitlinien in Übereinstimmung mit den Ausführungen der AkdÄ eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit Ibrutinib hervor. Hintergrund hierfür ist, dass diese Patienten unter Behandlung mit Chemo-Immuntherapien im Allgemeinen eine schlechte Ansprechrate, ein im Vergleich rasches Auftreten von Rezidiven und eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung aufweisen. Neben Ibrutinib und Venetoclax Monotherapie sind mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab und Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab, weitere Wirkstoffe für diese Patientengruppe zugelassen. Die Leitlinienempfehlungen sowie die Ausführung der AkdÄ stellen hierbei jedoch primär auf Ibrutinib ab. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen und den durchgeführten Nutzenbewertungen, sowie unter Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, wird alleinig Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.

Für Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, z.B. aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands oder Kontraindikationen, sind die Therapieoptionen limitiert. Der G-BA hält es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als angemessen, für diese Patientengruppe ebenfalls Ibrutinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acalabrutinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Für Acalabrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Für Acalabrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie ACE-CL-007 (ELEVATE-TN) zugrunde, in der Acalabrutinib bzw. Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Acalabrutinib + Obinutuzumab) mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (Chlorambucil + Obinutuzumab) verglichen wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Behandlungsarme Acalabrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab relevant.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (2008)

behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20+ CLL. Die Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein. Bei jüngeren Patienten musste eine Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30–69 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung) und/oder Komorbiditäten, definiert durch einen Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS G) von > 6 , vorliegen.

Insgesamt wurden in den Interventionsarm Acalabrutinib + Obinutuzumab 179 Patienten und in den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab 177 Patienten randomisiert. Stratifikationsfaktoren waren das Vorliegen einer 17p-Deletion (ja vs. nein), ECOG-PS (0–1 vs. 2) sowie die geografische Region (Nordamerika, Westeuropa vs. andere).

Es wurden Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Zur Bildung einer geeigneten Teilpopulation von Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, zieht der pharmazeutische Unternehmer die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) als hinreichendes Kriterium und folgende kombinierte Kriterien heran (bei Erfüllen von ≥ 2 Kriterien kommt eine FCR-Therapie nicht mehr infrage): Alter (> 65), Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2), Anämie und/oder Thrombozytopenie, Komorbiditäten (CIRS-G > 6). Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation für diese Teilpopulation aus. Damit folgte der pharmazeutische Unternehmer dem Vorgehen in vorherigen Nutzenbewertungen. Es ergeben sich für die relevante Teilpopulation 99 Patienten im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm und 95 Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Studienteilnehmer betrug 72 Jahre im Interventionsarm und 73 Jahre im Vergleichsarm.

Im Interventionsarm wurde Acalabrutinib zunächst für 1 Zyklus als Monotherapie verabreicht, danach folgten 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab. Im Anschluss wurde Acalabrutinib als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität weitergeführt. Im Vergleichsarm wurde Chlorambucil und Obinutuzumab jeweils maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) verabreicht, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Nach Krankheitsprogression konnten Patienten aus dem Vergleichsarm Acalabrutinib als Monotherapie erhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier keine Angaben zur Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation Angaben zur Behandlungsdauer vor. Zum Datenschnitt vom 01.08.2019 war die Behandlung im Interventionsarm der relevanten Teilpopulation ca. 6-mal länger als im Vergleichsarm.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse zu 2 Datenschnitte eingereicht. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Auswertungen für den 1. Datenschnitt vom 08.02.2019 vor, für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen für den 2. Datenschnitt vom 01.08.2019. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Datenschnitte herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie ELEVATE-TN ist der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt in der Studie ELEVATE-TN den primären Endpunkt dar und wurde durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) gemäß den Kriterien des iwCLL erhoben. Das PFS ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

Im Acalabrutinib + Obinutuzumab-Arm zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als im Vergleichsarm Chlorambucil.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IWCL-Kriterien und damit überwiegend mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ELEVATE-TN wurde der FACIT-Fatigue bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 3 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite im Vergleich zur Baseline (Global Fatigue Score: $\geq 7,8$ Punkte [Skalenspannweite: 0-52] berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zu den Subskalen Fatigue Symptom Score und Fatigue Impact Score werden aufgrund fehlender Informationen zur Auswertung von Subskalen des FACIT-Fatigue nicht herangezogen.

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie ELEVATE-TN wurden während des Studienverlaufs krankheitsbezogene Symptome (Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt „Krankheitsbezogene Symptome“ ein. Hierunter wurden in der Studie ELEVATE-TN folgende Symptome erhoben: ungewollter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate, signifikante Fatigue (z. B. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] ≥ 2 , Unfähigkeit zu arbeiten oder gewöhnliche Aktivitäten auszuüben), Fieber $> 38^\circ\text{C}$ für mehr als zwei Wochen ohne Anzeichen einer Infektion und Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Abwesenheit von jeglichen krankheitsbezogenen Symptomen von Patienten vor, die zu Studienbeginn mindestens 1 krankheitsbezogenes Symptom aufwiesen. Eine Aussage für alle Patienten der relevanten Teilpopulation ist daher nicht möglich und die vorgelegten Auswertungen werden nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In der Studie ELEVATE-TN wurde die Symptomatik mithilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Für die Symptomskala Diarrhö zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ELEVATE-TN mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bis zur Krankheitsprogression erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) vor.

Für die Auswertungen der Responderanalysen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen, so dass vorliegende Daten eines Zeitraums von etwa einem Jahr nicht berücksichtigt wurden.

Für die Auswertungen zu mittleren Veränderungen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Zeitpunkte mit einer Rücklaufquote $\geq 70\%$ in beiden Behandlungsgruppen und einer Veränderung zur Baseline für mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Auswertungen ohne die Mindestanforderung von 10% Veränderung zur Baseline als auch Responderanalysen mit 15% der Skalenspannweite, die alle Erhebungszeitpunkte unabhängig von den Rücklaufquoten erfassen, vor. Es werden die Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zur Baseline (Skalenspannweite: 0-100) berücksichtigt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Aufgrund der abweichenden Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen divergiert die mediane Beobachtungsdauer zu diesem Endpunkt in beiden Behandlungsgruppen deutlich (34,1 Monate im Interventionsarm vs. 6,1 Monate im Kontrollarm). Daher bildet das Hazard Ratio (HR) nur etwa die ersten 7 Monate ab.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Komponente) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Endpunkte „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (PT, UEs), „Übelkeit“ (PT, UEs), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UEs), darunter „febrile Neutropenie“ (PT, schwere UEs) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), darunter „Tumorlysesyndrom“ (PT, schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Für den Endpunkt „Kopfschmerz“ (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab

Für die Endpunkte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UEs) und „Herzkrankungen“ (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Da im Vergleichsarm jeweils kein Ereignis aufgetreten ist, kann für den Endpunkt „Blutungen“ (SMQ, schwere UEs) keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt werden.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergeben sich überwiegend Vorteile für Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Vorteile zeigen sich bei schweren UEs (CTCAE CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und im Detail bei spezifischen UEs. Ein Nachteil zeigt sich beim spezifischen UE „Kopfschmerz“. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate der Therapie ableiten. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acalabrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, liegen Daten einer relevanten Teilpopulation (Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) aus der Studie ELEVATE-TN zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit nicht belegt.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben anhand der Messinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt sich nur für die Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Bei den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile unter Acalabrutinib + Obinutuzumab bei schweren UEs (CTCAE CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Im Detail zeigen sich in der Betrachtung der spezifischen UEs ebenfalls überwiegend Vorteile im Interventionsarm. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jedoch nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate der Therapie ableiten.

Insgesamt liegt somit ein Nachteil in der Kategorie Morbidität und gleichzeitig überwiegend Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für Acalabrutinib + Obinutuzumab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie ELEVATE-TN.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen, abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und den Endpunkten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf.

Darüber hinaus ergeben sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, welche maßgeblich den festgestellten Zusatznutzen begründen, Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf

Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Für Acalabrutinib + Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib + Obinutuzumab: Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) der Studie ELEVATE-TN vor (Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Acalabrutinib + Obinutuzumab.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Acalabrutinib + Obinutuzumab festgestellt.

Patientengruppe c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

– Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen stützen sich auf Daten, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 20 Februar 2020) bzw. Obinutuzumab (Beschluss vom 05. Februar 2015) vorlagen. Zusätzlich zog der pharmazeutische Unternehmer eine Datenbankanalyse (Oncology-Dynamics-Studie, IQVIA) heran.

Wie bereits zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 ausgeführt, ist die Herleitung mit Unsicherheiten behaftet. Für die Patientengruppe 1 ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. Daraus resultiert für die Patientengruppen 2 und 3 tendenziell eine Unterschätzung. Die Patientenzahlen basierend auf der Datenbankanalyse weisen Unsicherheiten hinsichtlich der Zuordnung zu den Patientengruppen auf.

Es besteht auf Basis der vorliegenden Daten im Dossier eine Unsicherheit, ob je Patientengruppe der Anteilswert entweder auf Basis des Dokuments zu Ibrutinib (Beschluss vom

20. Februar 2020) oder auf Basis der Datenbankanalyse eine bessere Näherung an den jeweiligen wahren Wert darstellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Patientenzahlen nach, die als Spannen angegeben werden.

Für die Patientengruppen 1 und 3 stellen die vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Spannen der Patientenzahlen angemessenere Schätzungen dar.

Für die Patientengruppe 2 stellen sowohl die untere als auch die obere Grenze Unterschätzungen dar, so dass die obere Grenze als Mindestanzahl zu bevorzugen ist.

Es bestehen weiterhin Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich des Alters der Datenquellen bei einer dynamischen Therapieentwicklung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Calquence (Wirkstoff: Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Acalabrutinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	Zyklus 2: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 3 – 7: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 2) 1 (Zyklus 3 – 7)	9
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ²				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt				
Bendamustin + Rituximab (BR) ³				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (CIR) ⁴				

² Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

³ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Obinutuzumab ⁴				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

⁴ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Obinutuzumab	Zyklus 2 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 3 – 7 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18	18 x 500 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	6 x 25 mg	12	72 x 25mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6:	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 500 mg		
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 -6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Chlorambucil + Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	9	8 x 1.000 mg
c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Acalabrutinib	60 HKP	8.791,76 €	1,77 €	498,82 €	8.291,17 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,58 €	1,77 €	25,41 €	519,40 €
Fludarabin 50 mg	1 KII	118,26 €	1,77 €	5,09 €	111,40 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5.772,62 €	1,77 €	0,00 €	5.770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	39,08 €	676,09 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1.777,06 €	1,77 €	98,21 €	1.677,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK/ KII= Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Packung oder Leistung	Behandlungstage/Jahr	Jahreskosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acalabrutinib + Obinutuzumab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €

	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Obinutuzumab	<i>Prämedikation</i> Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,44 € ⁵	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	9	59,72 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{5,6}	9	1,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	6	44,79 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{5,6}	6	1,36 €
Obinutuzumab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,44 € ⁵	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,93 €	9	59,72 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ^{5,6}	9	1,36 €

⁵ Auf Basis eines Festbetrags

⁶ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acalabrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021 27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken