



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Zanubrutinib

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
B.	Bewertungsverfahren	41

1.	Bewertungsgrundlagen	41
1.	Bewertungsentscheidung	41
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
1.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	47
1.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	48
2.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48
3.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
1.3	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	50
1.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	79
1.5	Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizini- sche Onkologie)	92
1.6	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	110
1.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	115
1.8	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	125
1.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	132
D.	Anlagen	137
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	137
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	152

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 die 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

Der Wirkstoff Wirkstoff (Brukinsa) wurde am 15. Dezember 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2022 hat die BeiGene Germany GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Dezember 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel

§ 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Wirkstoff mit dem neuen Anwendungsgebiet Chronische lymphatische Leukämie (CLL) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2023 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 Zanubrutinib 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 Zanubrutinib 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 Zanubrutinib (Brukinsa) gemäß Fachinformation

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

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. Zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL stehen neben Zanubrutinib gemäß Zulassung die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Acalabrutinib, Ibrutinib und Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; die Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab und Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison zur Verfügung. Die chronische

lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß weisen ebenfalls die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin und Vincristin eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet auf. 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:
- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
 - 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 4. November 2021)
 - 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 systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) werden gemäß WHO Klassifikation als eine Entität betrachtet.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet). Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

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.

Sowohl gemäß Leitlinien als auch schriftlicher Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) kommt für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL eine Therapie basierend auf einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor infrage. Diese Empfehlung gilt unabhängig vom Vorhandensein genetischer Risikofaktoren. Eine Zulassung besteht im vorliegenden

Anwendungsgebiet für den BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab.

In der Nutzenbewertung für Ibrutinib als Monotherapie in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, wurde vom G-BA mit Beschluss vom 21. Juli 2016 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Die Nutzenbewertung zur Kombination Ibrutinib + Rituximab resultierte für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, im Vergleich zu FCR in einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 1. April 2021). Die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab durch den G-BA mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bewertet (Beschluss vom 1. April 2021). Bei der Kombination aus Ibrutinib mit Venetoclax handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die am 02.08.2022 zugelassen wurde. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Sowohl für Acalabrutinib in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wurde für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Aus den vorliegenden Leitlinien gehen für Acalabrutinib als Monotherapie sowie Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab keine einheitlichen Empfehlungen hervor. Der klinische Stellenwert von Acalabrutinib lässt sich nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend beurteilen. Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Neben BTK-Inhibitoren kommt gemäß vorliegender Evidenz bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab infrage. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Behandlungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten, welche keine genetischen Risikofaktoren aufweisen, kann gemäß Leitlinien und schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaft sowie der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren auch eine Chemoimmuntherapie in

Betracht gezogen werden. Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren, die einen entsprechenden Allgemeinzustand aufweisen und bei denen keine relevanten Komorbiditäten dem entgegenstehen, wird unter den Chemoimmuntherapien vorrangig eine Therapie mit FCR empfohlen. Sind Patientinnen und Patienten entsprechend der Kriterien Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet, können Chemoimmuntherapien bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper für diese in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wird auf die zugelassenen Therapieoptionen Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) und Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) abgestellt. Für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaft neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR], Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (ClbR) oder Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbO) als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Patientenpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zanubrutinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, noch laufenden Phase-III-Studie SEQUOIA zugrunde. In der Studie wird Zanubrutinib mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) verglichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation (CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Vorausgesetzt wurde, dass die Patientinnen und Patienten nicht für eine Therapie für FCR geeignet waren, weshalb ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die ≥ 65 Jahre alt waren oder jüngere Patientinnen und Patienten die entweder einen Cumulative-Illness-Rating-Scale (CIRS)-Wert > 6 und/oder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min und/oder eine Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten der Studie SEQUOIA wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen, wobei der aktiv kontrollierte Teil der Studie (Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab) die Kohorten 1 und 1a umfasst. In diesen beiden Kohorten wurden Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen; die Kohorte 1a umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten einer Teilpopulation der Kohorte 1 vor. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen.

In der Kohorte 1 wurden insgesamt 479 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 241, Kontrollarm: N = 238). Die Stratifizierung

erfolgte nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Krankheitsstadium (Binet-Stadium C vs. A oder B), Immunglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutationsstatur (unmutiert vs. mutiert) und Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik).

Die vorgelegte Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 106 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm. Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2, wobei der Großteil einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwies.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie SEQUOIA wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Rückzug der Einverständniserklärung oder bis zum Studienende behandelt. Die Behandlung mit Zanubrutinib (orale Applikation) entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation von Zanubrutinib.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten über maximal sechs Zyklen (je 28 Tage) behandelt. Die Behandlung mit Rituximab (intravenöse Applikation) erfolgte ebenfalls weitgehend gemäß Fachinformation. Für die Behandlung mit Bendamustin (intravenöse Applikation) liegen keine konkreten Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen vor, jedoch entspricht das Vorgehen in der Studie SEQUOIA dem Vorgehen der zur Kombination von Bendamustin und Rituximab im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien.

Die Studie SEQUOIA startete im Oktober 2017 und ist noch nicht abgeschlossen. Sie wurde an 153 Zentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation europäischer Abstammung (71 % im Prüfarm, 70 % im Kontrollarm) waren.

Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 7. Mai 2021 (prädefinierte Interimsanalyse der PFS nach 107 Ereignissen in Kohorte 1)
- Datenschnitt vom 7. September 2021 (prädefinierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt, der ursprünglich für die finale Analyse des PFS erwartet wurde)
- Datenschnitt vom 7. März 2022 (Follow-up Daten für das Gesamtüberleben; angeforderter Datenschnitt der Food and Drug Administration (FDA))

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 7. März 2022 herangezogen, für den Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

Relevante Teilpopulation

Wie bereits oben beschrieben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Teilpopulation der Kohorte 1 mit Patientinnen und Patienten vorgelegt, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Aus Sicht des G-BA ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Bildung dieser Teilpopulation grundsätzlich sachgerecht und die gebildete Teilpopulation ist geeignet, Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet abzubilden, die für eine Therapie mit BR infrage kommen.

Grundsätzlich stellen aber auch die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen, eine relevante Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a an der Gesamtzahl der Kohorte 1 wird davon ausgegangen, dass die relevante Teilpopulation der Kohorte 1a keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Nutzenbewertung hat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie SEQUOIA ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR feststellen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie SEQUOIA dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt, die Auswertung erfolgte verblindet durch eine ICR (unabhängige Prüfungskommission) gemäß den modifizierten Kriterien der iwCLL (International Workshop Group on CLL) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL ausgewertet.

Unter Zanubrutinib ist das PFS im Vergleich zu BR statistisch signifikant verlängert.

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 nicht symptombezogen, sondern 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.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie SEQUOIA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Es zeigt sich für keinen der erhobenen Endpunkte des Fragebogens zur Symptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie SEQUOIA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zanubrutinib gegenüber BR.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Morbidität werden weder Vor- noch Nachteile von Zanubrutinib festgestellt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie SEQUOIA wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allein für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Zanubrutinib.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vor- noch ein Nachteil für Zanubrutinib festgestellt.

Nebenwirkungen

Mit Dossier reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen zu den Nebenwirkungen ein, auf Basis derer aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ausschließlich Aussagen zu den ersten 8 Monaten der Therapie getroffen werden können.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezüglich ergänzende Analysen für die Zeit bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat nachgereicht. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm sind dabei vergleichbar. Die nachgelieferten Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Subgruppenanalysen zu den nachgelieferten Daten wurden nicht vorgelegt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie SEQUOIA traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

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

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse aus dem Dossier herangezogen, da dieser Endpunkt in der vorliegenden Datensituation nur Ereignisse umfasst, die während der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Aufgrund der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer im Vergleichsarm der Studie SEQUOIA unterscheiden sich die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Endpunkt. Die Daten sind somit ausschließlich für die ersten 8 Monate interpretierbar.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.

Spezifische UE

Für die Endpunkte Fieber (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) sowie Übelkeit (UEs) und Hypotonie (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib.

Für den Endpunkt Blutungen (UEs) sowie Kontusion (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Zanubrutinib.

Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs), Herzerkrankungen (schwere UEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor, da aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaft intravenösen Gabe ausschließlich im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm keine vergleichenden Daten für diesen Endpunkt erhoben wurden.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Gesamtbewertung / Fazit

Die Nutzenbewertung von Zanubrutinib als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, basiert auf Ergebnissen der Studie SEQUOIA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib gegenüber BR.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu BR vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten Phase III Studie SEQUOIA.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, sowie spezifischen SUEs und spezifischen schweren UEs wird als niedrig eingestuft. Allerdings ergibt sich eine wesentliche Unsicherheit durch fehlende Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen, die für eine vollumfassende Abwägung des Zusatznutzens erforderlich sind.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Brukinsa“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie mit Einschränkungen auf bestimmte Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zur Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber BR vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls weder Vor- noch Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung wird für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtbewertung wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber BR festgestellt.

Zur Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Bezogen auf die Gesamtpopulation aller Erwachsener mit neu

diagnostizierter CLL ist die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers – bei geringen Unsicherheiten – in der Größenordnung plausibel.

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 Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Zur Kostendarstellung von Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination Rituximab wurden vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen die Publikationen von Fischer K. et al.⁵, Eichhorst, B., et al.⁴, und Goede, V., et al.⁶ herangezogen. Die Angaben zur Behandlungsdauer (6 Zyklen) basieren auf den Angaben in der Fachinformation von Rituximab. Laut Fachinformation von Rituximab wird Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie über insgesamt 6 Zyklen verabreicht.

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Zanubrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich oder Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab ²	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1 28-Tage Zyklus	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7,0
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 ³	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9,0
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]⁴</i>				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	3	18,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0

² In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m² an Tag 1, 325 mg/m² an Tag 2)

³ Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

⁴ Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab⁵</i>				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab⁶</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6,0	2	12,0
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 + 2, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6,0	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9,0

⁵ Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3209-16 <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.2688>

⁶ Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib	320 mg oder 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 50 mg/m ² = 95 mg Tag 2: 325 mg/m ² = 617,5 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 95 mg Tag 2: 617,5 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 1 x 100 mg Tag 2: 2 x 100 mg + 1 x 500 mg	7,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg		
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 mg
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>					
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	18,0	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ² = 475 mg	475 mg	1 x 500 mg	18,0	18 x 500 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² = 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ² = 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 712,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1:</u> 3 x 100 mg 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	6,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Chlorambucil	0,5 mg/kg = 38,5 mg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Obinutuzumab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 + 15: 1000 mg <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 1000 mg	1 x 1 000 mg	9,0	8 x 1 000 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 995,07 €	2,00 €	581,30 €	5 411,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,89 €	2,00 €	172,53 €	1 645,36 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	2 649,21 €	2,00 €	253,73 €	2 393,48 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Fludarabin 50 mg	1 IFK	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €
Fludarabin 50 mg	5 TSS	546,82 €	2,00 €	25,41 €	519,41 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,00 €	2,00 €	40,46 €	288,54 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,92 €	2,00 €	204,07 €	1 414,85 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,35 €	2,00 €	11,15 €	86,20 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,39 €	2,00 €	51,01 €	361,38 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	37,73 €	2,00 €	2,51 €	33,22 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2023

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.

Prämedikation:

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) 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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab sowie Obinutuzumab (in der Kombinationstherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	7,0	47,58 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	7,0	3,01 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	9,0	63,44 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ⁸ i.v. 5 x 4 mg	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>							
Dimetinden i.v.	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6,0	47,58 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
(1 mg/10 kg, i.v.)							
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	9,0	63,44 €
Paracetamol ⁸ (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ⁸ (i.v. 5 x 4 mg)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Zanubrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ibrutinib, Rituximab, Bendamustin und Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls erforderlich. Da kein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen auf Hepatitis B im Beschluss verzichtet.

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 8. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2022 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 Zanubrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 3. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 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 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	9. Mai 2023 30. Mai 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie)

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Mai 2023 (BAnz AT03.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib gemäß dem Beschluss vom 16. Juni 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Zanubrutinib

Beschluss vom: 15. Juni 2023

In Kraft getreten am: 15. Juni 2023

BAnz AT 17.07.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2022):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- c) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten schwere UE und Abbruch wegen UE, sowie überwiegend im Detail bei spezifischen UE.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-130) und dem Addendum (A23-41) sofern nicht anders indiziert.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie SEQUOIA

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert, Phase 3

Vergleich: Zanubrutinib vs. Bendamustin in Kombination mit Rituximab

Datenschnitt: 7. März 2022

Teilpopulation: Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen

Mortalität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
	104	n. e. 6 (5,8)	106	n. e. 10 (9,4)	0,54 [0,20; 1,49] 0,113

Morbidität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	104	n. e. [n. e.; n. e.] 13 (12,5)	106	44,0 [39,2; n. e.] 29 (27,4)	0,37 [0,19; 0,70]

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					0,0009
Symptomatik - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^c					
Fatigue	104	19,4 [11,2; 30,8] 58 (55,8)	106	11,1 [5,9; 33,2] 48 (45,3)	0,85 [0,58; 1,25] 0,415
Übelkeit und Erbrechen	104	n. e. 30 (28,8)	106	n. e. [38,9; n. b.] 27 (25,5)	0,83 [0,49; 1,40] 0,491
Schmerzen	104	11,6 [5,9; 19,7] 64 (61,5)	106	12,2 [8,4; 22,2] 49 (46,2)	1,12 [0,77; 1,63] 0,541
Appetitverlust	104	n. e. [36,3; n. b.] 33 (31,7)	106	n. e. [30,7; n. b.] 31 (29,2)	0,75 [0,46; 1,23] 0,253
Diarrhö	104	39,3 [33,4; n. b.] 37 (35,6)	106	n. e. [21,7; n. b.] 32 (30,2)	0,90 [0,56; 1,44] 0,655
Dyspnoe	104	n. e. [25,1; n. b.] 42 (40,4)	106	n. e. [33,3; n. b.] 30 (28,3)	1,13 [0,71; 1,80] 0,617
Schlaflosigkeit	104	30,5 [16,9; n. b.] 49 (47,1)	106	39,3 [21,8; n. b.] 35 (33,0)	1,06 [0,69; 1,64] 0,790
Obstipation	104	n. e. [36,0; n. b.] 35 (33,7)	106	n. e. [27,7; n. b.] 29 (27,4)	0,95 [0,58; 1,55] 0,827
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^d	104	n. e. [38,9; n. b.] 34 (32,7)	106	n. e. 22 (20,8)	1,24 [0,72; 2,12] 0,431

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30^c					
allgemeiner Gesundheitszustand	104	30,8 [14,1; n. b.] 50 (48,1)	106	33,1 [8,4; n. b.] 42 (39,6)	0,91 [0,60; 1,37] 0,640
physische Funktion	104	38,9 [33,3; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [19,6; n. b.] 32 (30,2)	0,84 [0,52; 1,34] 0,461
Rollenfunktion	104	33,7 [22,2; n. b.] 46 (44,2)	106	16,4 [8,3; 28,3] 48 (45,3)	0,61 [0,41; 0,92] 0,016 AD: + 17,3 Monate
kognitive Funktion	104	16,6 [10,3; 20,1] 63 (60,6)	106	14,2 [11,6; 24,9] 46 (43,4)	1,15 [0,79; 1,68] 0,478
emotionale Funktion	104	n. e. [33,2; n. b.] 38 (36,5)	106	n. e. [22,2; n. b.] 33 (31,1)	0,91 [0,57; 1,45] 0,693
soziale Funktion	104	30,8 [17,3; n. b.] 49 (47,1)	106	14,2 [6,6; 30,6] 48 (45,3)	0,69 [0,46; 1,03] 0,070

Nebenwirkungen

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	104	101 (97,1)	101	98 (97,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	104	50 (48,1)	101	49 (48,5)	0,99 [0,75; 1,32] > 0,999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	104	59 (56,7)	101	82 (81,2)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001 AD: 15,6 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	104	n. e. [44,1; n. b.] 10 (9,6)	101	n. e. 14 (13,9)	HR: 0,06 [0,01; 0,48] < 0,001 AD: 4,3 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen (SMQ ^f , UEs)	104	53 (51,0)	101	12 (11,9)	4,29 [2,44; 7,54] < 0,001 AD: 39,1 %
Blutungen (SMQ ^f , schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	4 (3,8)	101	1 (1,0)	3,88 [0,44; 34,16] 0,245
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	8 (7,7)	101	4 (4,0)	1,94 [0,60; 6,25] 0,269
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	22 (21,2)	101	20 (19,8)	1,07 [0,62; 1,83] 0,848
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertungen nicht geeignet				
Übelkeit	104	13 (12,5)	101	34 (33,7)	0,37

Endpunkt	Zanubrutinib		Bendamustin + Rituximab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
(PT, UEs)					[0,21; 0,66] < 0,001
Kontusion (PT, UEs)	104	27 (26,0)	101	4 (4,0)	6,56 [2,38; 18,07] < 0,001
Hypotonie (PT, UEs)	104	3 (2,9)	101	14 (13,9)	0,21 [0,06; 0,70] 0,005
Fieber (PT, UEs)	104	1 (1,0)	101	9 (8,9)	0,11 [0,01; 0,84] 0,008
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	17 (16,3)	101	42 (41,6)	0,39 [0,24; 0,64] < 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3))	104	6 (5,8)	101	17 (16,8)	0,34 [0,14; 0,83] 0,012

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied sofern berechenbar; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Modul 4 des Dossiers

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme (Symptomatik) bzw. Abnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^e Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.

^f ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- d) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht

vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

ca. 3190 – 3200 Patientinnen und Patienten

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 Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib	65 843,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Ibrutinib Monotherapie</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	92 620,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>	
Ibrutinib	73 188,50 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	92 336,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	138,70 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>	
Fludarabin	1 892,46 €
Cyclophosphamid	219,48 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	21 543,58 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab</i>	
Bendamustin	6 022,64 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	25 454,28 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	19 597,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,59 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>	
Chlorambucil	166,10 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	19 313,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	138,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Ibrutinib in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7	700 €
<i>Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €
<i>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1800 €
<i>Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12	1200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
<i>Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	8 - 9	800 € - 900 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.07.2023 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Wirkstoff eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

1. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zanubrutinib
- **Handelsname:** Brukinsa
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-12-15-D-895)

Modul 1

(PDF 588,66 kB)

Modul 2

(PDF 449,10 kB)

Modul 3A

(PDF 1,47 MB)

Modul 4A

(PDF 4,34 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 82,85 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,68 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>

15.03.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Zanubrutinib (Brukinsa):

Eine Brukinsa-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:

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

Stand der Information: November 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,67 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2023
 - Mündliche Anhörung: 02.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Zanubrutinib - 2022-12-15-D-895*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Zanubrutinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BeiGene Germany GmbH	05.04.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	29.03.2023
Lilly Deutschland GmbH	04.04.2023
Janssen-Cilag GmbH	05.04.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.04.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2023
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.04.2023

2. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Herr Dr. Stross	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Rost	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hülsmans	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Stolskij	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Groten	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Pfitzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Khageh Hosseini	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Bocuk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Nejad-Asgari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Theisen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr PD Dr. Fetscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Buske	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

3. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

1.3 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib/Brukinsa® IQWiG-Bericht – Nr. 1522 Projekt: A22-130 Version: 1.0 Stand: 10.03.2023 Veröffentlichung: 15.03.2023
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH als örtlicher Vertreter der BeiGene Netherlands B.V. nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib für die nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL) (IQWiG-Bericht - Nr.1522), die am 15.03.2023 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>Parallel wurden die Anwendungsgebiete der rezidivierten und/oder refraktären CLL (IQWiG-Bericht - Nr.1521) sowie des Marginalzonenlymphoms (MZL) nach mindestens einer Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper bewertet (IQWiG-Bericht - Nr.1523).</p> <p>Die Zulassung für Zanubrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wurde am 15.11.2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Zanubrutinib auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Zanubrutinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL bildeten die Daten der randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase III-Studie SEQUOIA.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diese Studie wurden behandlungsbedürftige erwachsene Patienten mit einer Diagnose für eine CLL oder für ein kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) nach iwCLL-Kriterien eingeschlossen, die noch keine Vorbehandlung erhalten hatten. Ein Teil dieser Patienten wies keine genetischen Risikofaktoren (<i>17p</i>-Deletion (<i>del(17p)</i>), <i>TP53</i>-Mutation oder IGHV-Status) auf.</p> <p>Gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 15. Februar 2022 wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandelter CLL bzw. nicht vorbehandeltem SLL die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (2):</p> <ul style="list-style-type: none">a) Ibrutinib oderb) Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oderc) Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oderd) Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den genannten Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) odere) Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (ClbObi) oder Rituximab (nur für Patienten ohne Vorliegen genetischer	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikofaktoren und die entsprechend den genannten Kriterien nicht für eine FCR-Therapie geeignet sind).</p> <p>Trotz einer Vielzahl neuartiger Wirkstoffe und dem indolenten Krankheitsverlauf bleibt die CLL auch gegenwärtig unheilbar und stellt für den Patienten eine große psychische und körperliche Belastung dar. Dabei stellt eine gute Krankheitskontrolle in Form einer langanhaltenden Remission und progressionsfreien Zeit gepaart mit einer hohen Lebensqualität das primäre Ziel der Erstlinientherapie dar.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 07.03.2022 der randomisierten, unverblindeten Phase III-Studie SEQUOIA herangezogen. Im Dossier wurden Ergebnisse von Zanubrutinib im Vergleich zur zVT BR für patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt (3). In der Gesamtschau zeigten sich für nicht vorbehandelte Patienten mit CLL ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind deutliche Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR. Diese spiegeln sich in einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben, einem signifikant besseren Gesamtansprechen, einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Vermeidung</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegender Nebenwirkungen wieder. Daher beansprucht die BeiGene Germany GmbH einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT BR (3).</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Schwere Infektion oder multiple Infektionen in der Vorgeschichte2. Hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben - Angaben zu Folgetherapien3. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen4. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.26 Z. 5ff	<p><u>1. Schwere Infektion oder multiple Infektionen in der Vorgeschichte</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Es ist unklar, ob eine schwere Infektion oder multiple Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn als alleiniges Kriterium ausreichend ist, um eine Nichteignung für eine Therapie mit FCR zu begründen. In den Leitlinien zur Behandlung der CLL werden als Kriterien die körperliche Fitness, das Alter, Begleiterkrankungen (z. B. ein CIRS-Wert > 6) sowie eine Niereninsuffizienz aufgeführt. Ein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens über die Kriterien zur Eignung bzw. Nichteignung einer Therapie mit FCR bei Patientinnen und Patienten mit CLL besteht jedoch nicht [8,9]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die in der Studie angelegten Kriterien ausreichend sind, um eine Patientenpopulation abzubilden, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.“</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>In der Nutzenbewertung von Zanubrutinib wird vom IQWiG angemerkt, ob eine schwere Infektion oder multiple Infektionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studienbeginn als alleiniges Kriterium ausreichend ist, um eine Nichteignung für eine Therapie mit FCR zu begründen.</p> <p>Patienten mit CLL weisen im Krankheitsverlauf durch ein CLL-bedingtes Immundefizit regelhaft Infektionskomplikationen auf, wodurch eine sehr umfassende Überwachung und intensive allgemein-internistische Behandlung indiziert ist (4). Entsprechend sollten etwaige Infektionsrisiken, die durch die CLL-Therapie verstärkt werden können, auf ein Minimum begrenzt werden.</p> <p>In der CLL10-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) konnte festgestellt werden, dass die Kombination von BR für fitte Patienten, welche keine <i>del(17p)</i>- oder <i>TP53</i>-Mutation aufweisen, eine bevorzugte Alternative zur FCR-Therapie für Patienten mit einer Vorgeschichte von Infektionen darstellt (5). Die aus diesen Studienergebnissen abgeleiteten Therapieempfehlungen wurden in</p>	<p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation (CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Vorausgesetzt wurde, dass die Patientinnen und Patienten nicht für eine Therapie für FCR geeignet waren, weshalb ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die ≥ 65 Jahre alt waren oder jüngere Patientinnen und Patienten die entweder einen Cumulative-Illness-Rating-Scale (CIRS)-Wert > 6 und/oder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min und/oder eine Vorgeschichte einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Leitlinien der <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) berücksichtigt (6).</p> <p>Auf Grundlage dieser Therapieempfehlungen wurde die Definition einer FCR-Eignung im Austausch mit klinischen Experten und Zulassungsbehörden für die SEQUOIA-Studie festgelegt. In der Gesamtschau beurteilte die EMA insgesamt das Design der Studie entsprechend als angemessen gut konzipiert (7).</p> <p>Zusammenfassend sieht die BeiGene GmbH daher die in der SEQUOIA-Studie definierten Einschlusskriterien zur Definition einer Nichteignung für eine FCR-Therapie als angemessen an.</p>	

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.35, Z.17ff S.I.36 Z.4ff	<p><u>2. Hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben - Angaben zu Folgetherapien</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für die gesamte Population der Kohorte 1 geht aus den Studienunterlagen hervor, dass insgesamt 15 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im Zanubrutinib-Arm und 34 (14,3 %) Patientinnen und Patienten im Bendamustin + Rituximab-Arm eine nachfolgende Antikrebstherapie erhalten haben.“ [...]</i></p> <p><i>„Für die bewertungsrelevante Teilpopulation legt der pU in Modul 4 A hingegen keine Angaben zu Folgetherapien vor. [...] Auch fehlen die konkreten Angaben zu den eingesetzten Therapien.“</i></p> <p><i>„Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden maßgeblich durch die nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst. Der Einsatz adäquater Folgetherapien ist daher von großer Bedeutung für die Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Für die Studie SEQUOIA ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nach einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogene

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p><i>Behandlungsarmen eine leitlinienkonforme Folgetherapie erhalten haben.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>In der SEQUOIA-Studie konnte bei Krankheitsprogression eine neue Antikrebstherapie initiiert werden. Hierfür standen den Patienten leitlinienkonform im Zanubrutinib-Behandlungsarm der Bcl-2-Inhibitor Venetoclax sowie Patienten im BR-Behandlungsarm die BTK-Inhibitoren Zanubrutinib, Acalabrutinib und Ibrutinib zur Verfügung (4, 8, 9).</p> <p>In den Studienberichten erfolgte für die Kohorte 1 eine deskriptive Darstellung der nachfolgenden Antikrebstherapien. Bezugnehmend auf die Nutzenbewertung des IQWiG folgt die BeiGene Germany GmbH der Kritik und stellt nachstehend die Folgetherapien der Dossier-relevanten Population aus der Kohorte 1 dar (Tabelle-1).</p> <p>Tabelle-1: Folgetherapien der SEQUOIA-Studie (Kohorte 1)</p> <table border="1" data-bbox="286 1177 1176 1284"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Zanubrutinib (N = 104)</th> <th>BR (N = 106)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Anzahl der Patienten mit einer Folgetherapie (n (%))</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)	Anzahl der Patienten mit einer Folgetherapie (n (%))			<p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.</p>
Wirkstoff	Zanubrutinib (N = 104)	BR (N = 106)						
Anzahl der Patienten mit einer Folgetherapie (n (%))								

Anzahl der Patienten mit jeglicher Folgetherapie	3 (2,9)	10 (9,4)	<p>d) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
Zanubrutinib	0 (0,0)	10 (9,4)	
Rituximab	3 (2,9)	1 (0,9)	
Bendamustin	1 (1,0)	0 (0,0)	
Cyclophosphamid	1 (1,0)	0 (0,0)	
Doxorubicin	1 (1,0)	0 (0,0)	
Andere anti-neoplastische Mittel	0 (0,0)	1 (0,9)	
Prednison	1 (1,0)	0 (0,0)	
Venetoclax	1 (1,0)	0 (0,0)	
Vincristine	1 (1,0)	0 (0,0)	
<p>Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)</p> <p>Die Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm erhielten als Folgetherapie Rituximab (n = 3 (2,9 %)), Bendamustin (n = 1 (1,0 %)), Venetoclax (n = 1 (1,0 %)), Cyclophosphamid (n = 1 (1,0 %)), Doxorubicin (n = 1 (1,0 %)), Prednison (n = 1 (1,0 %)) und Vincristin (n = 1 (1,0 %)). Die Patienten im BR-Behandlungsarm wurden mit dem BTK-Inhibitor Zanubrutinib (n = 10 (9,4 %)) sowie Rituximab (n = 1 (0,9 %)) oder einem anderen antineoplastischen Mittel (n = 1 (0,9 %)) therapiert (10). Zusammenfassend zeigen die dargestellten Daten, dass nur ein geringer Anteil der FCR-ungeeigneten Patienten ohne genetische Risikofaktoren während der SEQUOIA-Studie eine Folgetherapie erhielt. Aus Sicht der</p>			

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BeiGene Germany GmbH ergibt sich somit für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotential.	

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.60 Z. 20 ff	<p><u>3. Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Insgesamt gründet sich in der vorliegenden Situation der Zusatznutzen somit maßgeblich auf Vorteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Die zugrunde liegenden Auswertungen bilden dabei aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten nur etwa die ersten 8 Monate der Studie ab. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Vergleich über einen ca. 4-mal längeren Beobachtungszeitraum ermöglichen, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede nur in wenigen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (teilweise nur für Subgruppen). Daraus lässt sich somit nicht ableiten, dass die Vorteile von Zanubrutinib auch über die ersten 8 Monate hinaus mit erheblichen Ausmaß bestehen. In dieser spezifischen Datensituation ist daher eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Es ist an dieser Stelle allerdings darauf hinzuweisen, dass gemäß Studienprotokoll der Studie SEQUOIA zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zudem Daten bis zur Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie erhoben werden sollten. Entsprechende</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Auswertungen, die einen deutlich längeren Zeitraum umfassen legt der pU jedoch nicht vor.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Die Erhebung von Unerwünschten Ereignissen (UE) erfolgte während der gesamten Behandlungsdauer bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat. Dabei wurden in der SEQUOIA-Studie behandlungsbedingte UE (<i>treatment-emergent adverse events</i>, TEAE) als diejenigen UE definiert, die über die gesamte Behandlungsdauer bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis auftraten(9).</p> <p>Das IQWiG erkennt an, dass die Analysen im vorliegenden Dossier gemäß der im Studienprotokoll aufgeführten Definition von TEAE durchgeführt worden sind, merkt aber an, dass eine Auswertung der Nebenwirkungen über dem gesamten Studienzeitraum erforderlich sei.</p> <p>Zanubrutinib wird als Dauertherapie täglich oral eingenommen bis z. B. etwaige Unverträglichkeiten oder eine Krankheitsprogression zum Absetzen des Medikaments führen kann. Im Gegensatz dazu wird BR zeitlich begrenzt über sechs Behandlungszyklen à 28 Tage</p>	<p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Mit Dossier reicht der pharmazeutische Unternehmer Analysen zu den Nebenwirkungen ein, auf Basis derer aufgrund stark unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ausschließlich Aussagen zu den ersten 8 Monaten der Therapie getroffen werden können.</p>

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verabreicht. Durch diese unterschiedlichen Therapiealgorithmen kam es in der SEQUOIA-Studie zu stark abweichenden Behandlungs- und somit zu unterschiedlichen Expositionszeiten zwischen beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Die Daten zur Sicherheit wurden im vorliegenden Dossier anhand der TEAE-Phase dargestellt, da diese Herangehensweise aus Sicht der BeiGene Germany GmbH einen konservativen und sachgerechten Ansatz darstellt. Dies ist darin begründet, dass durch die TEAE-Phase eine zeitliche Nähe zu den jeweiligen Interventionen gewährleistet wird. Damit wird eine Assoziation der auftretenden UE zur Therapie ermöglicht und eine genauere Interpretation hinsichtlich einer behandlungsbedingten Ursache sichergestellt. Die Validität und Aussagekraft einer Darstellung von Nebenwirkungen bis zur Krankheitsprogression bleibt insbesondere bei zeitlich begrenzten Therapien wie BR fraglich.</p> <p>So waren z. B. auch 18 Monate nach Studienbeginn und ca. 12 Monate nach Ende der maximalen Behandlungsdauer noch ca. 80 % der Patienten im BR-Behandlungsarm progressionsfrei. Es besteht zu einem so späten Nachbeobachtungszeitpunkt eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass etwaige UE nicht durch die Medikation begründet sind, sondern u. a. auf die zugrundeliegende Erkrankung</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezüglich ergänzende Analysen für die Zeit bis 30 Tage (Zanubrutinib) bzw. 90 Tage (BR) nach der letzten Dosis oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was später eintrat nachgereicht. Die medianen Beobachtungsdauern zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm sind dabei vergleichbar. Die nachgelieferten Daten werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Subgruppenanalysen zu den nachgelieferten Daten wurden nicht vorgelegt.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>In der Studie SEQUOIA traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder andere äußere Umstände zurückzuführen sein können. Der Bezug zwischen einem UE und der zurückliegenden, zeitbegrenzten Behandlung wird damit unsicher. Hierdurch entsteht aus Sicht der BeiGene Germany GmbH eine Verzerrung zuungunsten von BR gegenüber Zanubrutinib, welches als Dauertherapie angewandt wird.</p> <p>Aus Transparenzgründen hat die BeiGene Germany GmbH die wichtigsten Hauptanalysen zur Endpunktkategorie Sicherheit nachberechnet und im Anhang 1 dargestellt. Diese schließen UE Gesamtraten, UE nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i>, schwere (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ und UE von besonderem Interesse ein (10).</p> <p>In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zur Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens der ergänzenden Analysen zusammengefasst (Tabelle-2).</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Anhang 1 (10).</p>	<p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse aus dem Dossier herangezogen, da dieser Endpunkt in der vorliegenden Datensituation nur Ereignisse umfasst, die während der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Aufgrund der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer im Vergleichsarm der Studie SEQUOIA unterscheiden sich die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Endpunkt. Die Daten sind somit ausschließlich für die ersten 8 Monate interpretierbar.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Für die Endpunkte Fieber (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs)</p>

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Tabelle-2: Zusammenfassung zur Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Nachberechnungen der Sicherheit</p> <table border="1" data-bbox="286 730 1171 1324"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 730 689 813">Endpunkt</th> <th data-bbox="689 730 1171 813">Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 813 689 896">UE</td> <td data-bbox="689 813 1171 896">Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 896 689 999">Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE</td> <td data-bbox="689 896 1171 999">Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 999 689 1082">Therapieabbrüche aufgrund von UE</td> <td data-bbox="689 999 1171 1082">Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1082 689 1165">UE, die zum Tod führten</td> <td data-bbox="689 1082 1171 1165">Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1165 689 1248">UE nach SOC und PT</td> <td data-bbox="689 1165 1171 1248">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1248 689 1324">Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT</td> <td data-bbox="689 1248 1171 1324">Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	UE	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	UE, die zum Tod führten	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	UE nach SOC und PT	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	<p>sowie Übelkeit (UEs) und Hypotonie (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Zanubrutinib.</p> <p>Für den Endpunkt Blutungen (UEs) sowie Kontusion (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Zanubrutinib.</p> <p>Für die Endpunkte Blutungen (schwere UEs), Herzerkrankungen (schwere UEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor, da aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaft intravenösen Gabe ausschließlich im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm keine vergleichenden Daten für diesen Endpunkt erhoben wurden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von</p>
Endpunkt	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens															
UE	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen															
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SUE	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen															
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen															
UE, die zum Tod führten	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen															
UE nach SOC und PT	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen															
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen															

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 692 608">SUE nach SOC und PT</td> <td data-bbox="692 533 1171 608">Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 608 692 692">UE von besonderem Interesse</td> <td data-bbox="692 608 1171 692">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 692 692 777">Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="692 692 1171 777">Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 777 692 861">UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)</td> <td data-bbox="692 777 1171 861">Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 861 1171 991"> Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10) </td> </tr> </table>	SUE nach SOC und PT	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	UE von besonderem Interesse	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)		<p>Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
SUE nach SOC und PT	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen											
UE von besonderem Interesse	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen											
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen											
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.											
Datenschnitt: 07.03.2022 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (10)												

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SEQUOIA war mit 36,65 Monaten im Zanubrutinib-Behandlungsarm im Vergleich zu 35,86 Monaten im BR-Behandlungsarm vergleichbar. Insgesamt zeigte sich, dass UE unter Zanubrutinib in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten später auftraten (HR (<i>Hazard Ratio</i>) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,64 [0,48; 0,84]; p = 0,0031). Dies entspricht einem statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil mit geringem Ausmaß.</p> <p>Klinisch relevante Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR zeigten sich über eine Vielzahl an UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT hinweg.</p> <p>Lediglich für die PT Kontusion sowie Petechien konnte ein Nachteil von Zanubrutinib gezeigt werden. Diese traten jedoch ausschließlich mit geringem Schweregrad auf und stehen 22 Vorteilen für Zanubrutinib auf SOC und PT-Ebene gegenüber.</p>	

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE, die bei Patienten unter der Vergleichstherapie BR auftraten, wiesen zudem einen höheren Schweregrad auf. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) konnte unter Zanubrutinib gegenüber BR ein um 74 % reduziertes Risiko beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass die Patienten unter Zanubrutinib weniger UE erleiden, die unter Umständen eine Hospitalisierung erfordern (CTCAE-Grad 3), lebensbedrohlich sind oder einer dringenden Intervention bedürfen (CTCAE-Grad 4) oder sogar tödlich verlaufen (CTCAE-Grad 5). Die Vermeidung schwerer UE ist für den Patienten entsprechend von hoher Bedeutung. Auch für SUE konnte mit einem um 70 % reduzierteren Risiko unter Zanubrutinib eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gezeigt werden (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,19; 0,48]; $p < 0,0001$). Die gute Verträglichkeit von Zanubrutinib zeigte sich ebenfalls im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Zanubrutinib aufwies. Dies entspricht einem um 94 % reduzierten Risiko eine Therapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu BR aufgrund von UE abbrechen (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,48]; $p = 0,003$).</p>	

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus demonstrieren die ergänzenden Analysen im Endpunkt UE, die zum Tod führten, einen deutlichen Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR. Die Patienten im Zanubrutinib-Behandlungsarm weisen ein um 96 % reduziertes Risiko auf, ein UE zu erleiden, welches zum Tod führte (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,13]; $p < 0,0001$).</p> <p>Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die SUE und UE, die zum Tod führten, kann ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die Therapieabbrüche aufgrund von UE ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Zanubrutinib gegenüber BR abgeleitet werden.</p>	

Sowohl für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT ausschließlich klinisch relevante Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR. Hervorzuheben sind die Vorteile der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,41]; $p < 0,0001$) und febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 0,91]; $p = 0,0133$) für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind weiterhin deutliche Vorteile der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR [95 %-KI]: 0,01 [0,00; 0,05]; $p < 0,0001$), der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,07; 0,37]; $p < 0,0001$) sowie der PT Pneumonie (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,26]; $p = 0,0033$) zu betonen. Gleichermaßen vorteilhafte Effekte können auch für die SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR [95 %-KI]: 0,01 [0,00; 0,09]; $p = 0,0001$) und der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,14; 0,70]; $p = 0,0040$) beobachtet werden.

Insbesondere bei hämatologischen Malignitäten sind UE, die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems umfassen, von hoher Relevanz, da die Grunderkrankung die Funktion des blutbildenden Systems bereits einschränkt. Zudem weisen betroffene Patienten ein CLL-bedingtes Immundefizit auf, welches regelhaft mit Infektionskomplikationen assoziiert ist. Etwaige Infektionsrisiken, die durch die CLL-Therapie verstärkt werden können, sollten entsprechend auf ein Minimum begrenzt werden.

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteile, die das blutbildende System betreffen, zeigen sich ebenfalls in den UE von besonderem Interesse. Das Risiko eine Anämie zu erleiden, ist unter Zanubrutinib gegenüber BR um 87 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,42]; p = 0,0001).</p> <p>Auch Blutungen traten unter Zanubrutinib überwiegend mit geringem Schweregrad auf. Für Blutungsereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE zeigte sich kein Unterschied gegenüber BR.</p> <p>Lediglich auf Ebene der UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Zanubrutinib gegenüber BR beobachtet werden (HR [95 %-KI]: 4,54 [2,39; 8,61]; p < 0,0001).</p>	

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die auf SOC und PT-Ebene gezeigten positiven Effekte für Infektionsrisiken spiegeln sich ebenfalls bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE von besonderem Interesse wider. So waren schwere Infektionen mit 84 % (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,07; 0,37]; $p < 0,0001$) und schwerwiegende Infektionen mit 69 % (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,14; 0,70]; $p = 0,0040$) unter Zanubrutinib gegenüber BR deutlich reduziert. Auf Grundlage der ursprünglichen Auswertungen wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Bei den vom IQWiG gewünschten ergänzenden Analysen kann insgesamt für die UE von besonderem Interesse ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>	

<p>In der Gesamtschau zeigen sich unter Berücksichtigung der verlängerten Beobachtungszeit in der Nutzenkategorie Sicherheit auch weiterhin deutliche Vorteile für Zanubrutinib gegenüber BR. Die Daten zur Sicherheit wurden im ursprünglichen Dossier anhand der TEAE-Phase dargestellt, da diese Herangehensweise aus Sicht der BeiGene Germany GmbH einen konservativen und sachgerechten Ansatz darstellt. Entsprechend den Anmerkungen des IQWiG wurden aus Transparenzgründen ergänzende Analysen erstellt.</p> <p>Die nun vorgelegten Ergebnisse bestätigen die positiven Effekte in der Nutzenkategorie Sicherheit des ursprünglichen Modul 4A. Auf Grundlage der ergänzenden Analysen in diesem vorliegenden Dokument und den Ergebnissen des ursprünglichen Modul 4A bedeutet die Behandlung mit Zanubrutinib gegenüber BR für den Patienten ein gut verträgliches Medikament sowie eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben.</p> <p>Insgesamt ergibt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Zanubrutinib, die einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT BR entspricht.</p>	
--	--

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15 Z. 21ff S. I.40 Z.2ff	<p><u>4. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</u></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„[...] Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</i></p> <p><i>[...].Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe nur im Vergleichsarm gegenüber einer oralen Gabe im Interventionsarm Ereignisse für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ auch nur im Vergleichsarm erfasst werden. [...]</i></p> <p><i>Aus den Angaben des pU im Dossier geht nicht hervor, ob Ereignisse, die dem Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde lagen, in die Auswertungen zu UEs auf PT- bzw. SOC-Ebene eingingen. Es bleibt daher unklar, ob diese Ereignisse in den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC vollständig erfasst wurden. Um ein vollständiges Bild über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu erhalten, ist grundsätzlich eine aggregierte Analyse dieser spezifischen UEs (z. B. mittels einer</i></p>	Die Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>präspezifizierten PT-Liste) wünschenswert, in die entsprechende PTs für beide Behandlungsgruppen unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion eingehen.“</i></p> <p>Position der BeiGene Germany GmbH:</p> <p>Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung von Zanubrutinib fest, dass für den Endpunkt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ keine vergleichenden Daten für eine Nutzenbewertung vorliegen. Eine aggregierte Analyse anhand einer spezifischen präspezifizierten PT-Liste sei wünschenswert, in der die entsprechenden PTs für beide Behandlungsarme unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion eingehen.</p> <p>Im Rahmen der SEQUOIA-Studie wurde die Kodierung der UE gemäß MedDRA (Version 20.0 oder höher) und CTCAE Version 4.03 bzw. der iwCLL-Skala zur Einstufung der hämatologischen Toxizität in CLL-Studien durchgeführt. Hierbei wurden Infusionsreaktionen als diejenigen UE definiert, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion auftraten. Eine PT-Liste mit UE, die im Zusammenhang mit einer Infusionsreaktionen stehen, wurde a priori nicht definiert.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Zanubrutinib verweist das IQWiG auf das Vorgehen aus der Nutzenbewertung von Daratumumab im</p>	<p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor, da aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaft intravenösen Gabe ausschließlich im Vergleichsarm gegenüber einer</p>

Stellungnehmer: Biogene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zuge der MAIA-Studie. Dabei erfolgte eine Aufschlüsselung der infusionsbedingten UE anhand einer solchen a priori definierten PT-Liste (11). Die in der MAIA-Studie als infusionsbedingten Reaktionen definierten UE, wie z. B. Dyspnoe, Husten, Hypertonie, Hypotonie, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Ausschlag, wurden für die Studie SEQUOIA im Rahmen der Ergebnisdarstellung der UE nach SOC und PT in der Gesamtheit im Dossier vollständig dargestellt (3).</p> <p>BeiGene Germany GmbH ist der Ansicht, dass die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen der UE auf SOC- und PT-Ebene vollständig erfasst und dargestellt sind. BeiGene Germany GmbH stimmt dem IQWiG zu, dass für die übergeordneten UE Endpunkte (SUE, schwere UE) keine relevante Auswirkungen resultieren, da es keinen Unterschied macht, ob ein Patient mit dem Ereignis „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder mit einem zugrundeliegenden Ereignis (z. B. Dyspnoe) in die Auswertung eingeht.</p>	<p>oralen Gabe im Interventionsarm keine vergleichenden Daten für diesen Endpunkt erhoben wurden.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 15.11.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)8595(final) for “Brukinsa - zanubrutinib”, a medicinal product for human use. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-433. Zanubrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. 2022.
3. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (Brukinsa®) Modul 4 A Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. 2022 [Zuletzt aktualisiert; Abgerufen am: 23.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2023.
5. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.
6. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017 [Zuletzt aktualisiert; Abgerufen am: 31.03.2023]; Abrufbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations>.
7. European Medicines agency (EMA). EMEA/H/C/004978/II/0003 CHMP extension of indication variation assessment report. 2022.
8. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off data: 07 March 2022) - An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (SEQUOIA). 2022.
9. BeiGene Ltd. Studienprotokoll (Amendment 5) - An international, phase 3, open-label, randomized study of BGB-3111 compared with Bendamustine plus Rituximab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA). 2021.
10. BeiGene Germany GmbH. Anhang 1 zur Stellungnahme (Nr. 1522) - Ergänzende Analysen zu Modul 4A: Brukinsa® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. 2023.
11. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-2115.

1.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05. April 2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie), Nr. 1522, A22-130, Version 1.0, Stand: 10.03.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, die zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, Migration, Chemotaxis und Adhäsion von B-Zellen notwendig sind (1).</p> <p>Zanubrutinib ist als Monotherapie zugelassen</p> <ol style="list-style-type: none">I. zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.II. zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.III. zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird Zanubrutinib in der Indikation CLL bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zanubrutinib</p> <table border="1" data-bbox="331 678 1205 1252"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 678 734 726">Indikation</th> <th data-bbox="734 678 1205 726">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 726 734 1252">erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)^b</td> <td data-bbox="734 726 1205 1252"> Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{d, e} </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ^b	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{c, d} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR)^{d, e} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ^{d, e}					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet). Es wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten eine Therapie mit FCR geeignet ist</p> <p>d. Als genetische Risikofaktoren werden gemäß G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion/ Tumorprotein-53(TP53)-Mutation oder einer unmutierten „Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region“ (IGHV).</p> <p>e. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu, jedoch fehlt aus heutiger Sicht eine wirksame Therapie in der Auflistung, nämlich die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab. Diese Kombination ist auch laut aktueller Leitlinien vor der der Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) für das genannte Patientenkollektiv zu präferieren (2).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat als ZVT die Kombination BR gewählt. Die Mehrheit der neu diagnostizierten CLL-Patientinnen und Patienten wird somit nicht erfasst. Zielführender wäre ein Vergleich mit Ibrutinib gewesen.</p>	<p>anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)</p> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.32</p>	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Das IQWiG hat Daten aus der SEQUOIA-Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es handelt sich um die noch laufende, zulassungsrelevante, multizentrische, multinationale, offene, randomisierte Studie der Phase III, teils zum Vergleich von Zanubrutinib (ZA) mit BR als Erstlinientherapie für CLL (3). In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden einer von vier Kohorten zugewiesen. Der aktiv kontrollierte Teil der Studie umfasst die Kohorten 1 und 1a, in die Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion eingeschlossen wurden. Die Kohorte 1a umfasst dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Kohorte 1 relevant ohne TP53-Mutation und mit mutiertem IGHV-Status. Diese Teilpopulation umfasst 104 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm; das mittlere Alter betrug 70 Jahre in beiden Armen. Die Vorgaben zum Mutationsstatus wurden jedoch nicht konsequent umgesetzt: Laut IQWiG-Dossier (Seite I.32) ist der IGHV-Status bei 3 % der BR-Patientinnen und Patienten unmutiert, bei 2 % unbekannt, der TP53-Status ist bei 7 % der BR-Patienten unbekannt. Im ZA-Arm ist der IGHV-Status bei 3 % unmutiert, der TP53-Status bei 2 % unbekannt. Nach Leitlinien und aktueller Versorgungspraxis sind diese Patienten für eine BR-Therapie nicht bzw. erst nach Klärung des Status geeignet. Die Zuordnung dieser Patienten zur Teilpopulation ist unzulässig und bewirkt eine Verzerrung des Gesamtüberlebens (OS) zu Ungunsten des BR-Armes.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Patientenpopulationen gebildet werden:</p> <p>e) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, noch laufenden Phase-III-Studie SEQUOIA zugrunde. In der Studie wird Zanubrutinib mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) verglichen.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit nicht vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation (CD)-20-positiver CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Vorausgesetzt wurde, dass die Patientinnen und Patienten nicht für eine Therapie für FCR geeignet waren, weshalb ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die ≥ 65 Jahre alt waren oder jüngere Patientinnen und Patienten die entweder einen Cumulative-Illness-Rating-Scale (CIRS)-Wert > 6 und/oder eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min und/oder eine Vorgeschichte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Morbidität wurde mit den Instrumenten EQ-5DVAS und EORTC-QLQ-C30 erfasst.</p> <p>Ein Wechsel aus dem BR- in den ZA-Arm war erlaubt. Insgesamt wechselten 9/106 (8,5 %) der Patientinnen und Patienten aus dem BR-Arm in den ZA-Arm.</p> <p>Für die gesamte Population der Kohorte 1 geht aus den Studienunterlagen hervor, dass insgesamt 15/104 (6,2 %) Patientinnen und Patienten im ZA-Arm und 34/106 (14,3 %) Patientinnen und Patienten im BR-Arm eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben. Für die hier relevante Teilpopulation macht der pU allerdings keine Angaben.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential (4).</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen erheblich. Im ZA-Arm betrug diese 36,3 Monate, während sie im BR-Arm 4,8 Monate betrug. Entsprechend besteht auch eine Diskrepanz bei der medianen Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (UE), da diese nur 30 Tage nach Behandlungsende für den ZA-Arm und 60 Tage nach Behandlungsende für den BR-Arm betrug. Hier war die mediane Beobachtungsdauer also 36,3 Monate für den ZA-Arm und nur 7,8 Monate für den BR-Arm. Der pU legt keine Auswertungen zu UE im Zeitraum bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie vor. Das IQWiG fordert zu Recht, Auswertungen zu UE ebenso wie die zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) über den gesamten Studienzeitraum zu erstellen. Dies gilt insbesondere bei der guten OS-Prognose in diesem Kollektiv.</p>	<p>einer schweren Infektion oder multipler Infektionen innerhalb der letzten 2 Jahre aufwiesen.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten der Studie SEQUOIA wurden einer von 4 Kohorten zugewiesen, wobei der aktiv kontrollierte Teil der Studie (Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab) die Kohorten 1 und 1a umfasst. In diesen beiden Kohorten wurden Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) eingeschlossen; die Kohorte 1a umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten aus chinesischen Studienzentren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten einer Teilpopulation der Kohorte 1 vor. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation</u></p> <p>Wie bereits oben beschrieben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Teilpopulation der Kohorte 1 mit Patientinnen und Patienten vorgelegt, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen. Aus Sicht des G-BA ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Bildung dieser Teilpopulation grundsätzlich sachgerecht und die gebildete Teilpopulation ist geeignet, Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet abzubilden, die für eine Therapie mit BR infrage kommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>OS</u></p> <p><i>Medianes OS in Monaten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. BR-Arm n. e. (Hazard Ratio [HR] 0,54; p = 0,113) <p>Beim OS bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Symptomatik/HRQoL</u></p> <p>Bezüglich der Symptomatik bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Bei den Funktionsskalen der HRQoL fand sich nur im Endpunkt „Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zanubrutinib.</p> <p>UE</p> <p><u>Gesamtrate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 97,1 % (101/104) vs. BR-Arm 92,1 % (93/101) <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 48,1 % (50/104) vs. BR-Arm 37,6 % (38/101) <p><u>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 56,7 % (59/104) vs. BR-Arm 72,3 % (93/101) 	<p>Grundsätzlich stellen aber auch die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a, die keine TP53-Mutation sowie einen mutierten IGHV-Status aufweisen, eine relevante Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten der Kohorte 1a an der Gesamtzahl der Kohorte 1 wird davon ausgegangen, dass die relevante Teilpopulation der Kohorte 1a keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Nutzenbewertung hat.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls keine Vor- oder Nachteile für Zanubrutinib gegenüber BR.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 9,6 % (10/104) vs. BR-Arm 13,9 % (14/101) <p><u>Blutungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 51,0 % (53/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101) <p><u>Schwere Herzerkrankungen (CTCAE Grad \geq 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 7,7 % (8/104) vs. BR-Arm 2,0 % (2/101) <p><u>Hypertonie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 17,3 % (18/104) vs. BR-Arm 4,0 % (4/101) <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 70,2 % (73/104) vs. BR-Arm 39,6 % (40/101) <p><u>Schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 21,2 % (22/104) vs. BR-Arm 13,9 % (14/101) <p><u>COVID-19-Infektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 17,3 % (18/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101) <p><u>Schwere COVID-19-Infektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 7,7 % (8/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101) <p><u>Schwere COVID-19-Pneumonie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 6,7 % (7/104) vs. BR-Arm 0 % (0/101) <p><u>Anämie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 5,8 % (6/104) vs. BR-Arm 19,8 % (20/101) <p><u>Neutropenie</u></p>	<p>f) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 15,4 % (16/104) vs. BR-Arm 37,6 % (38/101) <p><u>Thrombozytopenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ZA-Arm 3,8 % (4/104) vs. BR-Arm 10,9 % (11/101) <p>Aufgrund der ungleichen Therapieansätze (zeitlich limitierte Therapie vs. Dauertherapie), der deshalb unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und der Heterogenität hinsichtlich der gemeldeten Nebenwirkungsraten ist die Bewertung des Endpunktes Sicherheit erschwert und es lässt sich aus diesen Daten zuverlässig keine insgesamt niedrigere Toxizität von ZA gegenüber BR ableiten.</p> <p>Es bestehen höhere Gesamtnebenwirkungsraten für ZA sowie höhere Nebenwirkungsraten für ZA, u. a. bei SUE, Blutungen, schweren Herzerkrankungen und Infektionen inklusive COVID-19.</p> <p>Die Rate gravierender COVID-19-Infektionen unter ZA ist bemerkenswert. Im Vergleich dazu erscheint die Rate von 0 % unter BR überraschend.</p> <p>Die COVID-19-Impfantwort ist unter Rituximab und sechs Monate danach minimal, allerdings ist sie auch unter BTK-Inhibitoren deutlich reduziert (5;6). Gleichzeitig scheint die zelluläre Impfantwort aber relativ intakt zu sein (7;8), so dass die deutlich höhere Rate an COVID-19-Infektionen insgesamt, sowie an COVID-19-Pneumonien, unter ZA Fragen aufwirft.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aufgrund mehrerer methodischer Schwächen der vorgelegten Daten (z. B. Teilpopulation mit unklarer statistischer Power, offenes Studiendesign, ungleiche Beobachtungsdauern für UE, Cross-over, unklare</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachfolgetherapien), ist lediglich ein Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit hinsichtlich der Angabe des Zusatznutzens möglich.</p> <p>Daten aus einer randomisierten Studie stehen nur für eine kleine Untergruppe aller behandlungsbedürftigen CLL-Patientinnen und -Patienten zur Verfügung (> 65 Jahre, TP53 unmutiert, IGHV mutiert). Nur für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten wird man nach aktuellen Leitlinien (2;9) die gewählte Vergleichstherapie in Betracht ziehen.</p> <p>Die Beobachtungszeit für die OS-Analysen war mit im Median 36,3 Monaten im ZA-Arm und 35,7 Monaten im BR-Arm zu kurz, um einen Unterschied zwischen den zwei Behandlungsarmen darzustellen.</p> <p>Die zurückhaltend positive Beurteilung des IQWiG wird allein mit den erhobenen Nebenwirkungsdaten begründet. Das IQWiG kritisiert jedoch die hierfür angewandte Methodik und fordert auch die Endpunkte zu UE über den gesamten Zeitraum zu erheben, um verlässliche Aussagen zu treffen. Dies ist nicht erfolgt.</p> <p>Das IQWiG leitet den größeren Zusatznutzen für ZA aus dem besseren Nebenwirkungsprofil ab, wobei ein Teil der Nebenwirkungen (z. B. Blutungen) unter ZA häufiger waren. Dieser Zusatznutzen wird insbesondere aus einem erhöhten Risiko unter BR in den ersten acht Monaten abgeleitet, obwohl das IQWiG die mangelnde Vergleichbarkeit auch selber kritisiert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit CLL mit günstigem Risiko spricht viel gegen eine Dauertherapie. Auch nach BR braucht ein großer Teil dieser Patientinnen und Patienten viele Jahre keine weitere Therapie. Wenn der Nutzen einer zeitlich befristeten Therapie in die Gesamtbeurteilung mit</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Brukinsa“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie mit Einschränkungen auf bestimmte Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einbezogen wird, ergibt sich für ältere Patientinnen und Patienten mit günstigem Risiko kein eindeutiger Zusatznutzen von ZA gegenüber BR. Der Zusatznutzen von ZA ist erst Recht in Frage zu stellen, da inzwischen eine zeitlich limitierte „Chemotherapie-freie“ Behandlungsoption zugelassen ist.</p> <p>Für die Patienten mit höherem Risiko ist die Frage nach einem Zusatznutzen am relevantesten und eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor am ehesten etabliert. In der Zweitlinien-Therapie wurde ein Vorteil von ZA gegenüber Ibrutinib gezeigt. Leider gibt es für die Erstlinien-Situation dazu keine Daten.</p> <p>Insgesamt muss konstatiert werden, dass die für diese Nutzenbewertung verfügbaren Daten keinen eindeutigen Vorteil für ZA gegenüber BR belegen können.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für ZA in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit CLL somit kein nachweisbarer Zusatznutzen.</p>	<p><u>Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p><u>Zur Patientengruppe a)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber BR vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls weder Vor- noch Nachteile.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien</p> <p>schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber BR festgestellt.</p> <p><u>Zur Patientengruppe b)</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Zanubrutinib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit CLL kein Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Ausführungen zum vorherigen Punkt: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> verwiesen.</p>

Literaturverzeichnis

1. BeiGene Germany GmbH: Fachinformation "Brukinsa® 80 mg Hartkapseln". Stand: November 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Stand: Januar 2023.
3. Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1031-1043.
4. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
5. Rotterdam J, Thiaucourt M, Weiss C et al.: Definition of factors associated with negative antibody response after COVID-19 vaccination in patients with hematological diseases. *Ann Hematol* 2022; 101: 1825-1834.
6. Gagelmann N, Passamonti F, Wolschke C et al.: Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2022; 107: 1840-1849.
7. Keppler-Hafkemeyer A, Greil C, Wratil PR et al.: Potent high-avidity neutralizing antibodies and T cell responses after COVID-19 vaccination in individuals with B cell lymphoma and multiple myeloma. *Nat Cancer* 2023; 4: 81-95.
8. Bacova B, Kohutova Z, Zubata I et al.: Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. *Clin Exp Med* 2022: 1-9.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> (letzter Zugriff: 24. März 2023). Version 2.2023, Stand: 25. Januar 2023.

1.5 Stellungnahme der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

Datum	5. April 2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®) und eine weitere Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Zanubrutinib wird als Monotherapie bei Pat. mit einer CLL angewendet. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Zanubrutinib bei der CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> <td>ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>alle anderen</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Anhaltspunkt	ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	alle anderen	nicht belegt		<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Subgruppe	ZVT	pU				IQWiG																						
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																						
-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Anhaltspunkt	ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																						
				alle anderen	nicht belegt																							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den aktuellen Therapiestandard, ist allerdings aufgrund des raschen Wissenszuwachses nicht mehr umfassend. Weitere, in der Erstlinientherapie eingesetzte Arzneimittel sind Venetoclax und Acalabrutinib. Die Kombinationen Bendamustin / Rituximab, FCR und Chlorambucil / Obinutuzumab werden aktuell nicht mehr in der Erstlinientherapie empfohlen. 2. Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib versus Bendamustin / Rituximab. Das Dossier beschränkt sich auf Pat. ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die nicht für eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) geeignet sind. 3. Zanubrutinib führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebensrate nach 48 Monaten lag in beiden Studienarmen über 90%, ohne signifikanten Unterschied. 4. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Zanubrutinib- niedriger als im Bendamustin / Rituximab-Arm. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Zanubrutinib-Arm etwas niedriger als im Kontroll-Arm. <p>Zanubrutinib ist ein hochwirksamer BTK-Inhibitor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens in der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland ist aufgrund des Fehlens von Daten aus geeigneten, vergleichenden Studien nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind („active disease“ nach IWCLL Kriterien [5]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie • massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht • massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie • Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μl, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose • auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie • eines der folgenden konstitutionellen Symptome <ul style="list-style-type: none"> ○ ungewollter Gewichtsverlust >10 % in 6 Monaten ○ Fieber >38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen ○ Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion ○ schwerwiegende Fatigue 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL</p> <p>¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 ² watch & wait – beste supportive Behandlung (best supportive care) ³ BSC – beste supportive care ⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>Patientenpräferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden. ⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar. Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Patienten in der Erstlinientherapie evaluiert.</p> <p>Die Auswahl der im Regelfall Chemotherapie-freien Optionen richtet sich im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten bzw. potentiellen Organtoxizitäten (insbesondere renal bzw. kardial) sowie möglichen Interaktionen mit bereits unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten.</p> <p>Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Er bindet spezifisch, kovalent und irreversibel an die Kinase. Zanubrutinib hat eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Es wird oral appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg täglich und ist entweder auf einmal oder aufgeteilt in zwei Dosen (160 mg zweimal täglich) einzunehmen. Daten der Zulassungsstudie zu Zanubrutinib bei der CLL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>																								
<p>Tabelle 2: Zanubrutinib bei der CLL</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tam [6], Dossier</td> <td>Erstlinie, keine del(17)(p13.1)</td> <td>Bendamustin Rituximab</td> <td>Zanubrutinib</td> <td>479</td> <td>88,7 vs 97,5⁶</td> <td>n. e. vs n. e. ⁹ 0,42⁷ p < 0,0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Erstlinie, keine del(17)(p13.1), FCR ungeeignet</td> <td></td> <td></td> <td>210</td> <td>91,5 vs 99,0 p = 0,0107</td> <td>44,0 vs n. e. 0,37⁷ p = 0,0009</td> <td>9,4 vs 5,8⁸ 0,54⁷ n. s. ⁹</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵	Tam [6], Dossier	Erstlinie, keine del(17)(p13.1)	Bendamustin Rituximab	Zanubrutinib	479	88,7 vs 97,5 ⁶	n. e. vs n. e. ⁹ 0,42 ⁷ p < 0,0001		Erstlinie, keine del(17)(p13.1), FCR ungeeignet			210	91,5 vs 99,0 p = 0,0107	44,0 vs n. e. 0,37 ⁷ p = 0,0009	9,4 vs 5,8 ⁸ 0,54 ⁷ n. s. ⁹	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵																	
Tam [6], Dossier	Erstlinie, keine del(17)(p13.1)	Bendamustin Rituximab	Zanubrutinib	479	88,7 vs 97,5 ⁶	n. e. vs n. e. ⁹ 0,42 ⁷ p < 0,0001																		
	Erstlinie, keine del(17)(p13.1), FCR ungeeignet			210	91,5 vs 99,0 p = 0,0107	44,0 vs n. e. 0,37 ⁷ p = 0,0009	9,4 vs 5,8 ⁸ 0,54 ⁷ n. s. ⁹																	
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Todesfallrate in %, beim Datenschnitt; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;</p>																								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem früheren Therapiestandard. Aufgrund der höheren Effektivität und der besseren Verträglichkeit wird heute in der Regel eine Chemotherapie-frei Therapie empfohlen. Diese besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BTK-Inhibitor als Monotherapie, in Kombination mit Obinutuzumab oder in Kombination mit Venetoclax (Venetoclax / Ibrutinib) • Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab oder in Kombination mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib (I+V) <p>Zum Zweck der frühen Nutzenbewertung ist der BTK-Inhibitor Ibrutinib für den Vergleich geeignet.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)</p> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib versus Bendamustin / Rituximab. Die Rekrutierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Aus der Gesamtkohorte wurden Pat. identifiziert, die für eine Therapie mit FCR nicht geeignet waren.</p> <p>Basis des Dossiers ist die Interimsanalyse vom 7. März 2022.</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Patientenpopulationen gebildet werden:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, noch laufenden Phase-III-Studie SEQUOIA zugrunde. In der Studie wird Zanubrutinib mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) verglichen.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate nach 48 Monaten lag über 90%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Dossier-Kohorte war das progressionsfreie Überleben im Zanubrutinib- gegenüber dem Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (Median nicht erreicht vs 44,4 Monate). Die Hazard Ratio lag bei 0,37.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie SEQUOIA dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt, die Auswertung erfolgte verblindet durch eine ICR (unabhängige Prüfungskommission) gemäß den modifizierten Kriterien</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der iwCLL (International Workshop Group on CLL) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL ausgewertet.</p> <p>Unter Zanubrutinib ist das PFS im Vergleich zu BR statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nicht symptombezogen, sondern 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie lag unter Zanubrutinib über 95%, im Kontroll-Arm bei etwa 90%.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-VAS und des EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls weder Vor- noch Nachteile.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag in der Kohorte dieser frühen Nutzenbewertung im Zanubrutinib- niedriger als im Kontroll-Arm mit 56,7 vs 72,3%. Hier sind zusätzlich die unterschiedlich langen Erfassungszeiträume zu berücksichtigen.</p> <p>Am häufigsten traten Neutropenie, Pneumonie, Thrombozytopenie und Anämie auf. Die Rate schwerer kardialer Erkrankungen wird im Dossier für Zanubrutinib mit 7,7% angegeben, im Kontrollarm mit 2,0%.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag ebenfalls etwas niedriger im Zanubrutinib-Arm mit 9,6 vs 13,9 %.	In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE als auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet. b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
	5. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG stellt die Sinnhaftigkeit dieser Nutzenbewertung mit dem Vergleichsarm Bendamustin / Rituximab nicht in Frage. Zusätzlich wird eine weitere Subgruppe vorgeschlagen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Zanubrutinib hat bei Pat. in der Erstlinientherapie einer behandlungspflichtigen CLL eine höhere Wirksamkeit als Bendamustin / Rituximab. Auch die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt niedriger unter Zanubrutinib als unter Bendamustin / Rituximab.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>In Deutschland hat sich in den letzten Jahren die orale Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren bei der CLL in der Erstlinientherapie durchgesetzt. Offene Fragen betreffen die Notwendigkeit der Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern, die Möglichkeit der Kombination von BTK- und BCL2-Inhibitoren, die Option einer zeitlichen begrenzten gegenüber einer Dauertherapie sowie bei den BTK-Inhibitoren die Qual der Wahl zwischen jetzt drei zugelassenen Arzneimitteln.</p> <p>Keine dieser Fragen wird in der Zulassungsstudie zu Zanubrutinib adressiert. Die Studie vergleicht jedoch, wie bereits andere Studien (E1912, iLLUMINATE, Alliance etc.) zuvor, eine kontinuierliche Therapie (mit einem BTK-Inhibitor) gegen eine zeitlich limitierte Therapie (mit einer Chemotherapie). Deutsche Zentren haben sich an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.</p> <p><u>Endpunkte</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtüberlebenszeit ist kein geeigneter, primärer Endpunkt für Studien zur Erstlinientherapie der CLL mehr. Wir gehen heute davon aus, dass die Mehrzahl von Pat. mit CLL heute eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapie als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Eine kritische Diskussion bei der Bewertung von BTK-Inhibitoren betrifft die kardialen Nebenwirkungen. Die Relevanz wird unterschiedlich bewertet, weil Komplikationen wie Vorhofflimmern in dieser Patientengruppe auch ohne CLL und BTK-Inhibitoren mit zunehmendem Alter auftreten. Dennoch besteht die Erwartung, dass neue BTK-Inhibitoren das Risiko für kardiale Komplikationen senken. In SEQUOIA war die Rate kardialer Komplikationen höher unter Zanubrutinib als im Bendamustin / Rituximab-Arm, aber nicht statistisch signifikant.</p> <p>Bei der Therapie mit Zanubrutinib sind klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über CYP3A and CYP2C19 zu beachten.</p> <p>Zanubrutinib ist eine Alternative zum Einsatz in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL. Ansprechraten und progressionsfreie Überlebensraten sind sehr hoch. Die Rate kardialer Komplikationen ist gegenüber Bendamustin / Rituximab nicht erhöht.</p>	

Literaturverzeichnis

- Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Januar 2023. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
- S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html>
- Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
- <http://www.gekid.de>
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398)
- Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al.: Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1031-1043, 2022. [DOI:10.1016/S1470-2045\(22\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00293-5)

1.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib / Brukinsa Vorgangsnummer 2022-12-15-D-895
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 15. März 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Janssen ist Zulassungsinhaber von Ibrutinib (Imbruvica®) indiziert für:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.• die Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. <p>Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.53, 18	<p>Abbruch wegen UE</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapieoption verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Abbruch der Studienmedikation ist in der Erstlinientherapie besonders schwerwiegend. So wurde beobachtet, dass bei Therapieabbruch im 1. Jahr der Therapie mit Ibrutinib das Gesamtüberleben der Patienten im Vergleich zu Patienten mit Fortführung der Therapie deutlich beeinträchtigt ist (1).</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse aus dem Dossier herangezogen, da dieser Endpunkt in der vorliegenden Datensituation nur Ereignisse umfasst, die während der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Aufgrund der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer im Vergleichsarm der Studie SEQUOIA unterscheiden sich die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für diesen Endpunkt. Die Daten sind somit ausschließlich für die ersten 8 Monate interpretierbar.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Zanubrutinib im Vergleich zu BR.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter</u></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Einstufung des Endpunkts „Abbruch wegen UEs“ in Schweregradkategorie schwerwiegend/schwer.	<u>chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren</u> Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563-1572.

1.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.04.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®) - Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie IQWiG-Bericht – Nr. 1522 (Auftrag A22-130; Version 1.0; Stand: 10.03.2023)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. März 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde [1].</p> <p>Zanubrutinib (Brukinsa®) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet [2].</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab belegt ist. Für alle anderen Patienten im Anwendungsgebiet leitet das IQWiG keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ab, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als forschender pharmazeutischer Unternehmer (pU) in der Indikation der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischen lymphatischen Leukämie Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Zanubrutinib (Brukinsa®).</p> <p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Trotz therapeutischer Fortschritte und der Zulassung verschiedener Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für die Behandlung der CLL, besteht weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen, nebenwirkungsarmen Therapien für ein breites Patientenkollektiv, die ein gutes Ansprechen und eine langanhaltende Remission ermöglichen.</p> <p>Die CLL ist die häufigste hämatologische Neoplasie in westlichen Industriestaaten und betrifft vor allem ältere, geriatrische Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 73 Jahren [3,4]. Patienten mit CLL zeigen die charakteristischen B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust), sowie indolente Lymphadenopathie, Müdigkeit und oftmals Infektionen [3,5].</p> <p>Die Prognose von Patienten mit CLL hat sich in den letzten Jahren durch die Zunahme an Therapieoptionen und ein umfassenderes Verständnis der biologischen Grundlagen der Erkrankung deutlich verbessert [3]. Eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Heilung der CLL ist mit den aktuellen Therapien in den meisten Fällen jedoch nicht möglich [3, 5].</p> <p>Das Primärziel der Erstlinientherapie besteht somit aus einer guten Krankheitskontrolle durch eine langanhaltende Remission. Das Ausmaß der Symptome soll dabei minimiert und den Patienten ein möglichst langes und progressionsfreies Überleben mit hoher Lebensqualität ermöglicht werden [3,5].</p> <p>Die Wahl der Erstlinientherapie erfolgt unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands der Patienten, potenzieller Komorbiditäten und Organtoxizitäten sowie nach genetischen Risikofaktoren wie del(17p13) bzw. TP53-Mutation, komplexer Karyotyp (3 und mehr Aberrationen) und IGHV unmutierter Status [5]. Patientenindividuell wurden spezifische Wirkstoffkombinationen, bestehend aus Immun- und Chemoimmuntherapien sowie Signalweginhibitoren (z.B. BTK- und Bcl-2-Inhibitoren), empfohlen [5]. Chemoimmuntherapie sind grundsätzlich wirksam, können jedoch mit einer sehr hohen Toxizität und einer limitierten Wirksamkeit einhergehen [6].</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen nehmen orale Signalweginhibitoren, wie beispielsweise die kovalenten BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib, in der Erstlinientherapie zunehmend an Bedeutung zu</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[8-10]. Gemäß deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen können sie für alle relevanten Patienten in der Erstlinientherapie der CLL verwendet werden [5,8-10]. Sie sind aufgrund ihrer Wirksamkeit gegenüber den klassischen Chemoimmuntherapien überlegen und resultieren somit in einer besseren Krankheitskontrolle und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens [5,8-10]. Dennoch müssen viele Patienten eine Therapie unter einem kovalenten BTK-Inhibitor, wie Ibrutinib, die Behandlung trotz initialer Wirksamkeit häufig abbrechen. Ursachen hierfür können Wirkverlust, Resistenzbildung durch erworbene Mutationen und / oder toxische Nebenwirkungen umfassen [11-13]. Patienten, die einmal mit einem kovalenten BTK-Inhibitor behandelt worden sind, sprechen häufig infolgedessen auch nicht auf eine erneute Therapie mit anderen, kovalenten BTK-Inhibitoren an (z.B. aufgrund spezifischer Resistenzmutationen) [8]. Folglich ist die Prognose in den nachfolgenden Therapielinien ebenso sehr schlecht.</p> <p>Obwohl derzeit auch Kombinationen von zielgerichteten Wirkstoffen untersucht werden, um wirksame und potenziell heilende Therapien für CLL mit zeitlich begrenzter Dauer zu schaffen, kann die CLL in den meisten Fällen mit den derzeitigen Therapien nicht geheilt werden [3,5].</p> <p>Insgesamt besteht trotz bereits verfügbarer Therapieoptionen, wie Chemoimmuntherapien und neuartigen Substanzklassen, weiterhin ein</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für nicht vorbehandelte CLL Patienten. Es werden wirksame und nebenwirkungsarme Therapien benötigt, die in einer langanhaltenden Remission resultieren. Insbesondere für diese häufig ältere Patientenpopulation mit einer Vielzahl an Komorbiditäten ist eine gut verträgliche Behandlung von besonderer Bedeutung.</p> <p>Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL besteht daher nach Ansicht von Lilly insgesamt ein hoher therapeutischer Bedarf an neuartigen zielgerichteten Substanzen. Daher ist die Entwicklung alternativer Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe von großer Bedeutung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
del(17p13)	Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
TP53-Mutation	Mutation des Tumorproteins p53
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1522. Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6290/2022-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-895.pdf. Zugriff: 15.03.2023.
- BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: Februar 2023. 2023.
- Al-Sawaf, O., Eichhorst, B. & Hallek, M. Chronische lymphatische Leukämie. *Internist* **61**, 277–287 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00733-8>.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., Wolf, U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, Berlin. Online: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) Langversion 1.0 – März 2018 AWMF-Registernummer: 018-032OL Online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL CLL Langversion 1.0.pdf.
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42.
- Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021 Dec 1;96(12):1679-1705. doi: 10.1002/ajh.26367. PMID: 34625994. [Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625994/).
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2023.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2022.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33.
- Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, Heerema NA, Zhao W, Coleman J, Jones D, Abruzzo L, Gordon A, Mantel R, Smith LL, McWhorter S, Davis M, Doong TJ, Ny F, Lucas M, Chase W, Jones JA, Flynn JM, Maddocks K, Rogers K, Jaglowski S, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, Grever MR, Lozanski G, Johnson AJ, Byrd

JC. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1437-1443. doi: 10.1200/JCO.2016.70.2282. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28418267; PMCID: PMC5455463.

- Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. PMID: 35377947; PMCID: PMC9198904.
- Byrd et al. Abstract Ash 2022. 4431 Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia with >6 Years of Follow-up.

1.8 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02.05.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib / BRUKINSA
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 ff.	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG für Zanubrutinib in der Erstlinientherapie von Patient:innen mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie (Vorgangsnummer 2022-12-15-D-895) wurde der Endpunkt PFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen [1].</p> <p>Auch wenn das Gesamtüberleben in onkologischen Studien ein etablierter Endpunkt ist, stehen vor allem bei hämatoonkologischen Indikationen, sowie auch die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), durch einen langen Krankheitsverlauf oft andere zulassungsrelevante Endpunkte im Vordergrund. Die CLL gehört zu den indolenten hämatologischen Erkrankungen, gilt bisher als nicht heilbar und hat einen chronischen Verlauf. Für die CLL kann im Rahmen klinischer Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit daher nicht das Gesamtüberleben, sondern realistischer Weise das PFS</p>	Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>primärer Endpunkt sein. Auch wenn das Gesamtüberleben von Patienten nach Primärdiagnose vergleichsweise lang sein kann, ist die Indikation CLL geprägt von häufigen Rezidiven. Mit Progressen einher gehen eine immer weitere Einschränkung der Behandlungsmöglichkeiten. Ein primäres Therapieziel in der Behandlung einer vorher unbehandelten CLL ist demnach eine Verlängerung der Zeit ohne eine Progression der Erkrankung. PFS wird als primärer Endpunkt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur als klinisch valider Endpunkt akzeptiert [2]. Die Korrelation von PFS und dem Gesamtüberleben wurde in der Erstlinientherapie der CLL bestätigt [3]. Damit stellt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht von MSD einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>PFS war der primäre Endpunkt der Studie SEQUOIA. Es konnte dabei ein Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib mit erheblichem Ausmaß gezeigt werden (HR 0,37 [0,19;0,70]).</p>	

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Anerkennung des Endpunktes PFS als patientenrelevanter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie SEQUOIA dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt, die Auswertung erfolgte verblindet durch eine ICR (unabhängige Prüfungskommission) gemäß den modifizierten Kriterien der iwCLL (International Workshop Group on CLL) mit modifizierter Erläuterung für behandlungsbedingte Lymphozytose bei Patienten mit CLL und gemäß der modifizierten Lugano-Klassifikation bei Patienten mit SLL ausgewertet.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Zanubrutinib ist das PFS im Vergleich zu BR statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nicht symptombezogen, sondern 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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zanubrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6290/2022-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-895.pdf.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 28.03.2023]
3. Baculea, S., S. Horsburgh, S. Chadda, L. Nelson, and C. LeReun. Progression-Free Survival Predicts Overall Survival in Frontline CLL. EHA24, Poster Presentation, PF389. HemaSphere, 2019. 3(S1): p. 146-147.

1.9 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2023
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2023 eine Nutzenbewertung zu Zanubrutinib (Brukinsa) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Zanubrutinib ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA mehrere Alternativen fest, wobei der Hersteller Bendamustin in Kombination mit Rituximab auswählt. Das IQWiG unterteilt weitergehend in Patient:innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, für die eine Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab nicht geeignet ist, für die ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt, während für alle anderen Patient:innen im Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Der Zusatznutzen in der erstgenannten Patient:innengruppe resultiert in erster Linie aus den Vorteilen bei den Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Zanubrutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Zanubrutinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 2. Mai 2023

von 11:59 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Herr Dr. Stross

Frau Rost

Frau Dr. Hülsmans

Herr Stolskij

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Dr. Khageh Hosseini

Frau Dr. Bocuk

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Herr Dr. Groten

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Herr Dr. Bluhmki

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag)**:

Frau Nejad-Asgari

Frau Theisen

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**:

Herr PD Dr. Fetscher

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer Anhörung zu Zanubrutinib. Es geht um drei Anwendungsgebiete, die wir jetzt gemeinsam erörtern. Das sind zum einen das Dossier 895, Anwendungsgebiet A, die Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, zum anderen das Anwendungsgebiet B – das ist das Dossier 903, die Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL – und schließlich das Anwendungsgebiet C, das Dossier 896, die Patienten mit MZL, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Als Basis haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. März dieses Jahres und zudem eine vom 13. März. Zu den einzelnen Dossiers haben beim Anwendungsgebiet A natürlich der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH, dann MSD Sharp & Dohme, Lilly, Janssen-Cilag und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen. Beim Anwendungsgebiet B haben neben dem pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Stellung genommen Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Sharp & Dohme und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Beim Anwendungsgebiet C haben neben BeiGene Germany als pharmazeutischer Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie als Fachgesellschaft, Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich rufe jetzt alle gemeldeten Teilnehmer auf und würde dann dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen – Sie können das entweder getrennt oder gesammelt machen –, und danach würden wir die drei Anwendungsgebiete in Fragenkomplexen auseinanderzufieseln versuchen, damit es nicht zu sehr durcheinandergeht.

Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany sind Herr Dr. Stross, Frau Rost, Frau Dr. Hülsmans und Herr Stolskij zugeschaltet, für die DGHO Herr Professor Wörmann, während Herr Professor Buske und auch Herr Professor Schetelig nicht zugeschaltet sind. Zugeschaltet ist weiter Herr Professor Wendtner. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist Herr Privatdozent Dr. Fetscher nicht zugeschaltet, während Herr Dr. Spehn zugeschaltet ist.

(Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Herr Fetscher wollte teilnehmen!
Ich weiß nicht, was ihn aufgehalten hat! Er wird dazustoßen!)

– Okay, alles klar. – Für Lilly Deutschland GmbH sind Frau Dr. Khageh Hosseini und Frau Dr. Bocuk zugeschaltet, für MSD Herr Dr. Groten und Frau Dr. Pfitzer, für Bristol Herr Dr. Bluhmki und Frau Pedretti, für Janssen Frau Nejad-Asgari und Frau Theisen und für den vfa Herr Bussilliat. – Ich frage noch einmal: Herr Professor Buske, DGHO?

(Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, ich bin jetzt da! Jetzt hat es geklappt!)

– Wunderbar. – Und Herr Professor Schetelig fehlt immer noch?

(Herr Prof. Dr. Schetelig: Ich bin mittlerweile auch da!)

– Wunderbar. Dann fragen wir noch mal nach Herrn Fetscher. – Herr Fetscher ist auch da; dann sind wir ja alle versammelt.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Sie können sich aussuchen, ob Sie es getrennt nach Anwendungsgebieten machen oder ob Sie die komplette Tour de raison

machen. Wir werden dann auf alle Fälle die einzelnen Anwendungsgebiete aufrufen. – Bitte schön, Herr Stolskij, Sie haben das Wort.

Herr Stolskij (BeiGene): Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde das Eingangsstatement für alle Indikationen in einem Rutsch machen. Bevor ich das tue, bitte ich mein Team, sich kurz vorzustellen.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Mein Name ist Angelika Hülsmans. Ich arbeite in der Abteilung Medical Affairs, und ich bin für den medizinischen Inhalt des Dossiers zuständig gewesen.

Frau Rost (BeiGene): Mein Name ist Monika Rost, Firma BeiGene. Ich werde Ihnen für die Fragen zur statistischen Methodik zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Guten Tag! Mein Name ist Leonhard Stross. Ich bin Director Customer Agent bei BeiGene und freue mich auf den heutigen Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Stolskij, bitte schön.

Herr Stolskij: Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite seit einigen Monaten den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland.

Wir haben im Dezember drei Nutzendossiers eingereicht, einmal Zanubrutinib beim MZL. Die bewertete Studie heißt MAGNOLIA; das war eine einarmige offene Phase-II-Studie mit 68 Patienten. Zwei weitere Dossiers haben wir für Zanubrutinib in der Erst- und der Zweitlinie bei der CLL eingereicht. Hierzu haben wir zwei Studien vorgelegt. In der Erstlinie war das die SEQUOIA-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie mit 740 Patienten, und für die Zweitlinie war es die ALPINE-Studie, eine ebenfalls randomisierte Phase-III-Studie mit 652 Patienten.

Ich werde nun auf zwei Fragen eingehen, zum einen auf die Frage: „Wie ist der therapeutische Bedarf?“, und zum anderen auf die Frage: „Kann Zanubrutinib diesen Bedarf decken?“

Zum ersten Punkt, dem therapeutischen Bedarf. Zanubrutinib ist die einzig spezifisch zugelassene Therapieoption für Patienten mit MZL in der zweiten Linie. Dementsprechend ist der Bedarf per definitionem sehr hoch. Für die CLL gibt es in der Erst- wie auch der Zweitlinie verschiedene Therapieoptionen. Laut Onkopedia ist die CLL-Therapie zurzeit in einem Wandel. Anstelle des früheren Standards der Chemoimmuntherapie werden zunehmend gezielte Inhibitoren eingesetzt. Die optimalen Kombinationen und Sequenzen der verschiedenen aktuell zur Verfügung stehenden CLL-Therapeutika sind noch nicht etabliert. Gleichwohl ist Zanubrutinib bereits kurz nach Zulassung in der Leitlinie enthalten und auch empfohlen.

Beiden Erkrankungen ist gemein, dass sie nach wie vor nicht heilbar sind. Es geht heute primär darum, die Krankheiten zu kontrollieren. Das heißt, das Ziel ist die Linderung der Symptome und die Vermeidung neuer Symptome, und dies bei möglichst hoher Lebensqualität.

Neben mangelnder Wirksamkeit spielt bei den indolenten Erkrankungen häufig auch die Verträglichkeit eine große Rolle. Wir sehen bei allen therapeutischen Optionen ein breites Spektrum an Nebenwirkungen. Besonders hervorzuheben sind hier sicherlich kardiale Nebenwirkungen, die häufig zum Abbruch der Therapie führen bzw. die in seltenen Fällen leider auch zum Tod führen können. Aus Sicht von Arzt und Patient ist daher die Aussage angemessen, dass bei beiden Erkrankungen nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf besteht.

Und damit kommen wir zu meiner zweiten Frage: Kann Zanubrutinib diesen ungedeckten Bedarf decken? Bei der Indikation MZL ist das Evidenzlevel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung insgesamt sehr niedrig. Spezifische Zulassungen und positive Evidenz existierten

bisher für die Zweitlinie nicht. Die MAGNOLIA-Studie setzt genau hier an und zeigt zum ersten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffs in dieser Indikation. Dementsprechend hat die EMA die Zulassung erteilt und den Unterlagenschutz zusätzlich um ein Jahr verlängert. Die EMA begründet dies mit dem signifikanten Nutzen von Zanubrutinib im Vergleich zu den existierenden Therapien. Zanubrutinib wirkt, es ist sicher und dementsprechend eine wichtige Therapieoption für MZL-Patienten in der zweiten Linie, denen bisher keine evidenzbasierten Alternativen zur Verfügung standen.

Und abschließend: Kann Zanubrutinib den bisher ungedeckten Bedarf bei der CLL decken? Lassen Sie mich an dieser Stelle das IQWiG zitieren:

Mit Zanubrutinib wird die Behandlung einer der häufigsten Formen der Leukämie deutlich verbessert.

Dem stimmen wir vollumfänglich zu.

Warum? Wir haben ein sehr umfangreiches Datenpaket vorgelegt, und die beiden pivotalen Studien ALPINE und SEQUOIA bestätigen die Wirksamkeit und auch die Verträglichkeit von Zanubrutinib, unabhängig vom jeweiligen Therapiesetting. Bei vielen anderen Therapien muss eine bessere Wirksamkeit durch eine höhere Toxizität erkaufte werden, was hier gerade nicht der Fall ist. Wir sehen bei allen Nutzendimensionen – der Mortalität, der Morbidität, der Lebensqualität und auch den Nebenwirkungen – gleich gerichtete positive Effekte gegenüber beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese Effekte sehen wir auch schon zu einem frühen Zeitpunkt in den Studien, was gerade bei indolenten Erkrankungen eine hohe Aussagekraft hat.

Das Ziel der Entwicklung von Zanubrutinib war eine echte Innovation, die die Therapie wieder einen Schritt nach vorne bringt. Wir bei BeiGene sind der festen Überzeugung, dass uns das gelungen ist. – Ich hoffe, Ihnen mit meinen Ausführungen einen guten Überblick gegeben zu haben, und freue mich nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Stolskij. – Meine ersten Fragen beziehen sich zunächst einmal im allgemeinen Teil auf die Dossiers 895 und 903 – das sind die beiden Anwendungsgebiete A und B – und geht hier an die Kliniker: Wir sehen mit Zanubrutinib neben Ibrutinib und Acalabrutinib einen weiteren BTK-Inhibitor, den wir jetzt für die Behandlung von CLL-Patienten zur Verfügung haben. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen ein? Gibt es irgendwie Kriterien, wonach hier eine Auswahl getroffen werden kann? Welchen Stellenwert hat die Immunchemotherapie bei der Behandlung der CLL? Welche Patientengruppen benötigen in der Therapiekaskade weiterhin die Option einer Immunchemotherapie? Das ist eine geläufige Fragestellung für die allgemeinen CLL-Bewertungen.

Dann zur Erstlinie. Bezogen auf die Studie, die wir hier bei der nicht vorbehandelten CLL gesehen haben, kritisieren Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen insbesondere den gewählten Komparator Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Welchen Stellenwert haben die Chemoimmuntherapien aktuell noch für die Behandlung der CLL – das hatten wir auch oben schon im allgemeinen Teil –, und wie sind aus Ihrer Sicht die Ergebnisse der Studie vor diesem Hintergrund einzuordnen? Das ist, glaube ich, die entscheidende Frage.

Wer kann dazu etwas sagen? DGHO, AkdÄ, wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin ganz kurz: Von den Aufteilungen bei uns sind Herr Wendtner und Herr Schetelig die beiden CLL-Cracks, und Herr Buske ist für das Marginalzonenlymphom der Erstautor der Leitlinie. Deswegen wollte ich Herrn Wendtner eigentlich anschubsen; aber da hat er sich schon gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann kommt einer der CLL-Cracks. – Bitte schön, Herr Wendtner. Jetzt geben Sie aber auch alles.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Jetzt muss ich alles geben; so ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn Sie schon als Crack angekündigt werden.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich versuche es mal. – Die wesentliche Frage, die Sie stellten, Herr Professor Hecken, betraf zum einen den Stellenwert der Chemoimmuntherapie bei der CLL. Wir haben uns in der Onkopedia-Leitlinie in der Neuauflage von Januar 2023 im Konsens dafür entschieden, die Chemoimmuntherapie aus dem Flow-Schema herauszunehmen, sowohl in der Erstlinie als auch im Rezidiv. Das heißt, sie spielt nur noch eine vernachlässigbare Rolle. Die Chemoimmuntherapie würde nur auf Individualbasis noch zum Zuge kommen; ansonsten besteht die Therapie aus den neuen Substanzen.

Die Frage, die Sie dann weiter stellen, lautet: Was ist die Indikation für Zanubrutinib? Lassen Sie mich kurz erwähnen: Zanubrutinib als BTK-Inhibitor würden wir auch entsprechend dem Flussschema in der Erstlinientherapie – darauf möchte ich mich zunächst beschränken – primär bei intermediären als auch Hochrisikopatienten als bevorzugte Therapieoption führen. Das heißt, bei Patienten mit unmutiertem IGHV-Status würden wir in der Mehrheit für eine kontinuierliche Therapie mit einem BTK-Inhibitor votieren, und unstrittig würden bei Höchstisiko – sprich: bei TP53-Aberration, also 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation –BTK-Inhibitoren auch favorisiert empfohlen werden.

Was ist nun der Stellenwert von Zanubrutinib im Vergleich zu den bereits im Markt befindlichen BTK-Inhibitoren? Sie hatten es erwähnt: Acalabrutinib und Ibrutinib sind die beiden in Deutschland verfügbaren BTK-Inhibitoren. Wir sagen, dass Zanubrutinib im Prinzip mit Acalabrutinib primär sozusagen als Zweitgenerations-BTK-Inhibitor favorisiert wird.

Ibrutinib haben wir noch nicht wie die Amerikaner aus der Empfehlung herausgenommen, aber ein wenig nachgeordnet gelistet, auch in der deutschen Onkopedia-Leitlinie. Warum? Weil es zumindest im Rezidiv sowohl in der ALPINE-Studie als auch, was Acalabrutinib angeht, in der ELEVATE-RR-Studie ein höheres kardiotoxisches Profil für Ibrutinib gab, was signifikant war. Insofern ist Zanubrutinib mit Acalabrutinib als primäre Option in der Erstlinie für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status und TP53-Aberration zu sehen. – Das wäre mein Statement zur CLL, zur Erstlinie, zu Zanubrutinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der AKdÄ-Gruppe sehen wir die Indikation für Brutonkinase-Inhibitoren und für BCL-Inhibitoren bei Patienten mit Rezidiv genauso. Da ist eine Chemoimmuntherapie auch nach unserer Meinung nicht mehr indiziert, Ausnahmen mal außen vor.

Bei der hier in der 895er-Studie angesprochenen Gruppe handelt es sich aber um Patienten mit einem guten Risiko, Patienten ohne auch nur einen der genetischen Hochrisikofaktoren. Bei dieser Patientengruppe besteht eine schon von vornherein bessere Prognose als bei den Mittelrisikofaktoren – das ist klar –, und eine Chemoimmuntherapie schnitt bis jetzt in den Vergleichen mit Brutonkinase-Inhibitor nicht schlechter ab. Also, es gibt keine uns bekannte Studie, die bei Niedrigrisikopatienten einen Überlebensvorteil oder einen Morbiditätsvorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie nachgewiesen hat.

In der jetzt vorliegenden Studie fällt sogar auf, dass selbst das progressionsfreie Überleben bei diesen Niedrigrisikopatienten unter dem Brutonkinase-Inhibitor Zanubrutinib nicht signifikant besser ist als das unter Bendamustin/Rituximab. Von daher sehen wir die Beschränkung der Chemoimmuntherapie und den Umstand, dass sie eben aus den Leitlinien praktisch herausgenommen worden ist, kritisch. Ich darf auch darauf hinweisen, dass sie in den amerikanischen NCCN-Leitlinien durchaus stehen, wenn auch mit einer 2a- anstatt einer 1-Empfehlung, und dass sie auch bei der ESMO drinstehen und nicht mehr herausgenommen werden. Wir sind da mehr auf Seiten von NCCN und ESMO.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich darf Herrn Spehn direkt antworten. Es gibt einen direkten Vergleich in der E1912-Studie zwischen einem sehr viel stärkeren Chemoimmuntherapieregime, nämlich Fludara-Cyclo-Rituximab, das FCR-Schema, gegen Ibrutinib, in diesem Fall mit Rituximab, und selbst bei der Niedrigrisikogruppe, auf die Sie ja anspielen, also Patienten mit einem mutierten IGHV-Status, konnte jetzt nach einer längeren Beobachtungsphase zumindest ein PFS-Vorteil belegt werden; das progressionsfreie Überleben war also für diese Patienten besser.

Wenn wir jetzt den Analogieschluss ziehen, dass Ibrutinib auf keinen Fall dem Zanubrutinib überlegen ist – denn wir könnten aus der ALPINE-Studie den Schluss ziehen, dass Zanubrutinib sogar ein besseres PFS nach sich zieht –, dann würde man in der Logik natürlich auch davon ausgehen, dass Zanubrutinib sogar besser sein könnte als FCR, auch wenn das formal so nicht belegt ist. Aber was ich sagen möchte: BTK-Inhibitoren sind selbst bei Bestrisiko, nämlich mutiertem IGHV-Status, der aggressivsten Chemoimmuntherapie, die wir kennen, nämlich FCR, bezüglich PFS überlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Sie haben sich noch mal gemeldet, oder ist das noch die alte Hand? – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, das ist noch die alte Hand. – Nach PFS ja, aber nicht nach Gesamtüberleben, und das ist entscheidend, ebenso die Morbidität und die Lebensqualität. Da ist dieser Vorteil eben nicht nachgewiesen. PFS ja; über das andere können wir vielleicht nachher reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wendtner, bitte. Jetzt haben wir hier die Competition.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Kurze Response zu Herrn Spehn: Ein Overall Survival Benefit wurde für die Gesamtstudie E1912 gerade publiziert. Wir gehen davon aus – das bleibt spekulativ –, dass wir mit längerer Beobachtung auch für mutierte Patienten natürlich irgendwann einen Überlebensvorteil erreichen werden. Natürlich werden wir dafür noch mehrere Jahre warten. Aber für die Gesamtstudie ist ein OS-Vorteil bereits gezeigt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es geht hier meines Wissens um die mutierten IGHV-Patienten. Also, das ist für das Verfahren, was wir jetzt hier besprechen, eigentlich nicht wirklich wertvoll. Wir reden von dieser Gruppe mit gutem Risiko, und für die ist nichts an Überlebensvorteil nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich habe ich zu dem von Herrn Wendtner Gesagten nichts hinzuzufügen.

Ein kurzer Punkt für uns ist noch Folgendes: Bendamustin/Rituximab, obwohl es die schwächere Immunchemokombination ist, hat signifikant mehr schwere Nebenwirkungen als Zanubrutinib, zumindest in der Studie, die wir hier diskutieren. Das ist nicht der Hauptpunkt, ist aber schon relevant bei dieser Gruppe von Patienten, mit dem kleinen Addendum noch, dass wir Rituximab gerade in den letzten drei Jahren etwas zurückhaltend eingesetzt haben, weil das Non-Impfresponder waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Dr. Stross vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Damit die Cracks einmal kurz durchschnaufen können, würde ich das Gesagte gern noch mit zwei Punkten ergänzen.

Der eine Punkt ist, dass wir natürlich in der SEQUOIA-Studie auch patientenrelevante Vorteile bei der Sicherheit zeigen, insbesondere weil wir zwei Analysen vorgelegt haben, zum einen die behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse und zum anderen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg bis zum Progress. Wir sehen in beiden Auswertungen eben doch deutliche Vorteile in der Sicherheit, auch gegenüber Bendamustin/Rituximab.

Der zweite unseres Erachtens ebenfalls erwähnenswerte Punkt ist, dass die europäische Zulassungsbehörde in ihrem öffentlichen Bewertungsbericht festgestellt hat, dass sie die ALPINE-Studie auch als auf die First Line oder auf die Erstlinie übertragbar ansieht. Wir neigen natürlich immer dazu, das Ganze in Linien zu zergliedern. Die EMA hat festgestellt, dadurch, dass ja auch Ibrutinib in der Erstlinie eine wichtige Rolle spielen könnte, könne man die Ergebnisse von ALPINE und die dort gezeigten Vorteile von Zanubrutinib eben auch für die Erstlinie annehmen.

Wir haben noch eine supportive Studie, die AU-003, die auch zeigt, dass der Effekt von Zanubrutinib in der Erstlinie eher noch stärker wird. Das Ganze sage ich nur, um den Punkt, den Herr Professor Wendtner eben gemacht hat, nochmals zu unterstreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Da Sie die nachgereichten Analysen zu den Nebenwirkungen in der Studie SEQUOIA gerade schon angesprochen haben, Herr Stross, hätten wir dazu noch eine Nachfrage, und ich würde es gern kurz erläutern.

Wir sind im Anwendungsgebiet A, Erstlinie, Studie SEQUOIA, Zanubrutinib vs. Bendamustin/Rituximab, und wir haben hier die Situation einer Dauertherapie mit Zanubrutinib vs. einer zeitlich begrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab, das über sechs Zyklen gegeben wird. Im Dossier lagen uns Auswertungen zu den UEs vor, die jeweils bis Ende der Behandlung plus 30 bzw. 90 Tage gingen.

Das hatte zur Folge, dass wir hier deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den beiden Armen hatten, wir mussten Ereigniszeitanalysen heranziehen, und wir haben ab circa Monat 8 im Vergleichsarm überhaupt keine Beobachtungen mehr gehabt, sodass wir im Prinzip, wie wir es auch beschrieben haben, keine Aussagen über den Zeitraum treffen konnten, der über 8 Monate hinausgeht. Unsere Zusatznutzenaussage hat sich aber maßgeblich darauf gestützt, dass Zanubrutinib Vorteile bei den Nebenwirkungen hat.

Dann ist aus den Studienunterlagen aber deutlich geworden, dass die Nebenwirkungen weiter beobachtet wurden, was ja genau das ist, was uns hier in dieser Situation interessiert, und zwar wurden sie gemäß Protokoll bis Ende der Behandlung oder bis zum Progress beobachtet, je nachdem, was später auftrat. Das heißt, hier wurden auch Beobachtungen gemacht, die deutlich über das Behandlungsende hinausgegangen sind. Diese Auswertungen lagen im Dossier nicht vor, aber Sie haben jetzt mit der Stellungnahme neue Auswertungen hierzu nachgereicht.

Da setzt jetzt meine Frage an, denn diese Auswertungen haben bei uns einige Fragezeichen in den Köpfen ausgelöst bzw. passen aus unserer Sicht nicht richtig zusammen. Wir haben einmal neue Angaben zu den Beobachtungszeiten für die Nebenwirkungen bekommen – die sind jetzt in beiden Studienarmen sehr vergleichbar, ungefähr bei 36 Monaten im Median, sehr ähnlich sowohl im Zanubrutinib- als auch im Bendamustin/Rituximab-Arm –, aber wir haben Auswertungen zu den Ereigniszeitanalysen mit zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven bekommen, die gar nicht dazu passen.

Also, ich sage mal ein Beispiel: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es so, dass zu Monat 6 noch 63 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm unter Behandlung und unter Beobachtung waren; zu Monat 9 sind es auf einmal nur noch 12. Die übrigen wurden zensiert – also, von 63 in Monat 6 auf 12 im Monat 9 –, und wir können uns diese Zensierungen, die alle so um den Monat 8 herum passiert sind, tatsächlich gar nicht erklären,

weder aus den Progressionsereignissen noch aus den eingesetzten Folgetherapien. Außerdem passen diese Kaplan-Meier-Kurven überhaupt nicht zu den Beobachtungszeiten, die Sie nachgeliefert haben.

Daher habe ich hier folgende konkrete Frage: Sind die übermittelten neuen Beobachtungszeiten richtig? Wenn ja, wie kommen dann diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven zustande, und wie sind sie zu erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Das ist in der Tat sehr merkwürdig. – Herr Stross, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ja, ich kann Ihnen dazu sagen, dass die gemeldeten Beobachtungszeiträume die richtigen sind und wir dann in der Analyse vor dem Dilemma standen, genau wie Frau Nink es gerade ausgeführt hat: Nimmt man den Behandlungszeitraum plus 30 bzw. plus 90 Tage, was ja den Bezug der unerwünschten Ereignisse zur Behandlung klarmacht, oder eben den Zeitraum danach, wo wir dann quasi eine kontinuierliche Therapie mit Patienten vergleichen, die überwiegend in einem progressionsfreien und behandlungsfreien Zeitraum sind? Also, so oder so hat man natürlich eine Verzerrung.

Wir haben uns im Dossier dafür entschieden, uns auf den etwas konservativeren behandlungsbezogenen Ansatz zu fokussieren, weil wir glauben, dass dies einfach, auch wenn das zuungunsten von Zanubrutinib ein bisschen verzerrt ist, den klareren Vergleich zwischen einer zeitbegrenzten Therapie mit Bendamustin/Rituximab und Zanubrutinib erlaubt. Wir haben dann die anderen Analysen nachgereicht, die auch zeigen, dass dies eben Verbesserungen entweder in der Zahl der Ereignisse oder in der medianen Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrifft.

Die einzelnen Gründe für die Zensierung kann ich Ihnen jetzt ad hoc, ehrlich gesagt, nicht sagen; das müsste ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn für die AkdÄ und dann noch mal Frau Nink. Also, ich habe es jetzt nicht verstanden, wo dieser Riesen-Gap herkommt. Aber gut, sei's drum. – Bitte, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Der Zusatznutzen, den das IQWiG hier erkennt oder zuerkennt, ist nur – das schreibt das IQWiG auch – durch Vorteile bei den Nebenwirkungen begründet. Bei der Lebensqualität ist nichts Relevantes zu sehen und bei der Morbidität eben auch nicht; also die Nebenwirkungen. Das grundsätzliche Problem ist, dass eine kurze Therapie, die Chemoimmuntherapie, mit einer Dauertherapie, die läuft, bis der Patient das nicht mehr verträgt oder bis er verstirbt, die also jedenfalls über Jahre oder viele Jahre läuft.

Die Toxizität bei den BTK-Inhibitoren läuft ja kontinuierlich über den ganzen Behandlungszeitraum und ist natürlich niedriger als diejenige bei einer Chemoimmuntherapie, die man über etwa 6 Monate macht. Bei ihr erreichen die Nebenwirkungen zu einem guten Teil, vor allem die schweren Nebenwirkungen wie die Blutbildveränderungen, selbst wenn sie keine Beschwerden bewirken, dann eben UE Grad 3 oder höher. Sie kommen sehr früh, in den ersten zwei bis drei Wochen. Da kommen vielleicht später Infekte dazu. Aber nach 6 Monaten ist diese Behandlung durch.

Zudem fehlt uns erheblich eine Nachbeobachtung auch der unerwünschten Ereignisse in den folgenden Jahren. Wenn alle drei Monate eine Erhebung von Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erfolgen kann, dann hätte sie doch unserer Ansicht nach auch zumindest für die schweren unerwünschten Ereignisse und für die schweren UEs erfolgen müssen. Die Daten, die jetzt für die Toxizität mit Ereigniszeitanalysen erhoben werden, werden dem Thema nicht gerecht. Also, wir können da nicht sagen, ja, das beweise eine niedrigere Toxizität, zumal es auch noch einige Bereiche gibt, Infektionen zum Beispiel, die bei Zanubrutinib schlechter ablaufen, Blutungen ebenfalls. Also, wir sehen keinen Vorteil in

den Nebenwirkungen, jedenfalls keinen, der einen Zusatznutzen begründen könnte. Da gab es in unserer Gruppe eigentlich Konsens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, Sie waren zwischenzeitlich mal raus. Hatten Sie sich mit der Antwort von Herrn Stross zufriedengegeben? Ich nicht so richtig.

Frau Nink: Ehrlich gesagt nicht. Ich hatte zwischendurch ein kleines technisches Problem. Aber Sie können mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Frau Nink: Wunderbar. – Das eine ist: Das, was ich von dem, was Herr Stross gesagt hatte, und auch von dem von Herrn Spehn gerade Gesagten mitbekommen habe, ist nicht konservativ, Herr Stross. Vielmehr sehen wir tatsächlich nur die ersten 8 Monate, und das ist genau das, was Herr Spehn beschrieben hat, dass natürlich die Nebenwirkungen unter der Dauertherapie dann im Laufe der Zeit auftreten. Sie sind in der Analyse, die Sie mit dem Dossier vorgelegt haben, überhaupt nicht zum Tragen gekommen, weil die Dinge nach Monat 8 nicht in die Analyse eingeflossen sind, weil es einfach im Vergleichsarm keine Beobachtung mehr gab. Das nur noch mal vorab.

Das andere ist: Diese Auswertungen passen überhaupt nicht zusammen. Fast alle Patienten werden zu Monat 8 zensiert. Das ist überhaupt nicht plausibel; so sind sie auch aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Folgende Frage: Wenn Sie sagen, dass die medianen Beobachtungszeiten und die angegebenen Ereigniszahlen korrekt sind, wenn Sie sich da sicher sind, dann muss man die Ereigniszeitanalysen möglicherweise gar nicht heranziehen. Aber wir verstehen das, was Sie da geliefert haben, nicht, insbesondere was diese Zensierungen in den Kaplan-Meier-Kurven betrifft. Also, das sieht mir eher so aus, als wenn da ein Problem im Auswertungsalgorithmus bestehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross noch mal.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Für die ursprünglich im Dossier angegebene Analyse würde ich durchaus dabei bleiben, dass wir hier sozusagen konservativ bewertet haben, weil sich ja gerade bei Zanubrutinib der Beobachtungszeitraum über die Therapie erstreckte, während sie eben bei Bendamustin/Rituximab für die verkürzte Zeit erfolgt ist.

Wie gesagt, zu dem Thema der Zensierungsgründe werde ich gerne einmal nachschauen und mich gegebenenfalls, wenn ich diese Gründe finde, nachher noch einmal dazu melden. Das kann ich jetzt gerade nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, oder Sie versuchen, es diese Woche noch nachzubessern. Also, mir fällt das jedenfalls auch auf. Das kann nicht sein, dass im Prinzip zu einem Stichtag vier Fünftel der Patienten dann herauszensiert werden. Also, da muss irgendetwas passiert sein. Vor diesem Hintergrund: Wenn Sie das jetzt während dieser Anhörung nicht rausfieseln können, wäre es gut, wenn man das bis Anfang der kommenden Woche hätte, weil sonst so ein Geschmäcke bleibt – einfach, um das mal zu sagen, egal, was wir mit dem Geschmäcke anfangen; das ist jetzt eine ganz andere Frage. – Herr Stolskij.

Herr Stolskij (BeiGene): Jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden die Daten nachgereicht. Wir versuchen gerne, das noch bis Anfang kommender Woche klarstellend zu übermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Okay. – Dann gucke ich mal: Gibt es zum Anwendungsgebiet A noch Fragen? – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; hierbei geht es um den Zuschnitt der Patientenpopulation. Sie hatten für das Anwendungsgebiet der First Line aus der SEQUOIA-Studie die Patientenpopulation zurechtgeschnitten. Aber trotzdem befinden sich auch jetzt noch einige Patienten mit Risikofaktoren, also entweder mit TP53-Mutation oder auch solche, bei denen der IGHV-Status unbekannt ist oder unmutiert ist, in

der Studienpopulation. Wir haben uns gefragt, warum sich sowohl Patienten mit unbekanntem Status als auch solche mit bekanntem, aber eben unmutiertem oder mit Risikostatus noch in der Studienpopulation befinden, warum Sie sie nicht herausgeschnitten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hülsmans.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Ich weiß nur von drei Patienten mit dem IGHV-Status, die in beiden Armen der Studie verblieben sind. Warum sie nicht herausgeschnitten werden konnten, kann ich Ihnen tatsächlich jetzt gerade nicht sagen. Der Effekt, der dadurch ausgelöst werden könnte, wäre aber gleichverteilt, weil es eben, wie gesagt, drei Patienten in beiden Armen betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Noch einmal direkt dazu: Bei der TP53-Mutation ist es laut IQWiG bei 7 Prozent der Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm unbekannter Status, und nur bei 2 Prozent im Interventionsarm ist er unbekannt; das wären ja auch Patienten, die nicht zugeordnet werden müssen. Auch beim IGHV-Status ist es leicht unterschiedlich zuungunsten des Vergleichsarms. Weil Sie die Population ja sowieso zurechtgeschnitten haben, hatten wir uns gewundert, warum sie sich noch darin befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hülsmans noch mal zur Ergänzung.

Frau Dr. Hülsmans (BeiGene): Das schauen wir dann natürlich auch noch einmal nach und geben Ihnen dazu auch bis spätestens Anfang der Woche eine Rückmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Spehn zur Anmerkung, wobei ich dann zum Anwendungsgebiet B gehen wollte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe nur die Anmerkung, dass diese Patienten mit unbekanntem TP53-Status und mit mutiertem Gen eigentlich in die Studie, in diese Auswertung überhaupt nicht hineingehört hätten, und das sind dann doch insgesamt 10 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehen wir zum Anwendungsgebiet B. Da wäre meine erste Frage an die Kliniker: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Effektmodifikation auf den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Alter – ich sage das jetzt mal in Anführungszeichen – mit Vorsicht zu interpretieren sei. Könnten Sie uns das an dieser Stelle auch noch einmal etwas ausführlicher erläutern? Und dann die ganz praktische Frage: Hat das Alter der Patientin bzw. des Patienten einen Einfluss auf die durch Sie zu treffenden Therapieentscheidungen? – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erste Anmerkung: Wir freuen uns über die Studie. Es ist genau das, was wir in der Anhörung zuvor bei Abemaciclib diskutiert haben. Das ist genau das, was wir wünschen, nämlich dass Erst- und Zweitgenerationspräparate gegeneinander verglichen werden und nicht indirekte Vergleiche im Grunde mit verschiedenen alten Standards wie Bendamustin/Rituximab angestellt werden. Insofern ist es für uns eine hochpositive Entwicklung, wenn es so ist.

Ganz wichtig: Natürlich geht es bei diesen Patienten nicht um ein kalendarisches Alter. Das ist eine Gruppe mit einem Median zwischen 70 und 75 bei Erstdiagnose, und da geht es um den Allgemeinzustand. Und gerade das, was Herr Wendtner schon diskutierte, nämlich die kardiovaskulären Komplikationen, sind nicht kalendarisch, sondern nach Allgemeinzustand und Komorbidität zu orientieren. Insofern ist Alter, grundsätzlich auf den Punkt fixiert, ein Problem.

Ich verstehe, dass das so präspezifiziert war in der Studie: 65 Jahre, 65 bis 75 und darüber. Trotzdem ist es schwierig, es an einem Punkt festzumachen. Ganz praktisch hatten wir hier das Thema: Wenn wir das richtig gelesen haben, sind im Ibrutinib-Arm 12 Patienten mehr verstorben als im Zanubrutinib-Arm; 12 von 650, das sind etwa 2 Prozent der Patienten. Es

ist wirklich schwierig, auf dieser Basis dann eine für den Zusatznutzen entscheidende Effektmodifikation festzustellen. Wir finden das schwierig und glauben, dass die Anzahl der Ereignisse nicht belastbar genug ist, um eine so gravierende Unterscheidung zu treffen. Wir nehmen das wahr, und man muss auch beobachten, ob das so ist; aber die Anzahl der Ereignisse als Unterschied, als Differenz, finden wir dünn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Buske, Sie hatten eben die Hand gehoben, und Herr Professor Wendtner hatte den Kopf bewegt. Beides gilt als Wortmeldung. – Fangen wir mit Herrn Buske an; dann kommt Herr Wendtner.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Jetzt sind wir ja noch bei der CLL. Vielleicht sagt Herr Professor Wendtner erst etwas dazu. Ich dachte, es würde jetzt mit MZL weitergehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Professor Wendtner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Die ALPINE-Studie, die sozusagen die Rationale für die Bewertung von Zanubrutinib im Rezidiv der CLL darstellt, hat überraschenderweise nicht nur einen Unterschied, was die Nebenwirkungen angeht, gezeigt – auch Response war unterschiedlich –; vielmehr gab es überraschenderweise eben auch hinsichtlich des PFS eine 35-prozentige Risikoreduktion für die Gesamtpopulation und eine 48-prozentige Risikoreduktion für die Höchststrisikopopulation, nämlich die TP53-Patienten.

Natürlich ist in der Bewertung für uns wichtig, dass Zanubrutinib im Rezidiv der CLL einen festen Wert hat. Es ist nämlich neben Acalabrutinib und Ibrutinib durchaus eine präferierte Substanz. Was die Nebenwirkungen angeht, ist auch hier klar, dass weniger Vorhofflimmerereignisse, Vorhofflatterereignisse unter Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib gezeigt wurden. Natürlich haben wir in dieser Studie keine Evidenz gegenüber Acalabrutinib. Aber insofern ist Zanubrutinib neben Acalabrutinib eine präferierte Therapieoption im Rezidiv der CLL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Herr Stross für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Stross (BeiGene): Ich würde zum Thema Gesamtüberleben auch noch eine kurze Anmerkung machen. Wir haben uns ja im Dossier auf die Gesamtpopulation fokussiert, wo man zwar eine Risikoreduktion für die Mortalität sieht, sie aber eben nicht signifikant ist. Wir sind der Meinung, dass die Gruppe der Patienten unter 65 Jahren jetzt eben diejenige ist, bei der dieser Überlebensvorteil möglicherweise zuerst Signifikanz erreicht hat.

Wir sehen Mortalitätseffekte auch sozusagen in anderen Endpunkten versteckt; es ist ja auch eine Komponente des progressionsfreien Überlebens, wobei wir über alle Subgruppen hinweg einen deutlichen Vorteil sehen. Wir sehen aber eben auch – darauf möchte ich noch einmal besonders hinweisen –, dass auch weniger Patienten an unerwünschten Ereignissen unter Zanubrutinib versterben, insbesondere an Infektionen und kardialen Ereignissen. Also, es verstarb kein einziger Patient unter Zanubrutinib an einem kardialen Ereignis, während das im Vergleichsarm durchaus der Fall war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen? Sonst würde ich auf das Anwendungsgebiet C übergehen. – Ich sehe niemanden mehr; das können wir dann gleich auch noch machen.

Dann sind wir bei C und damit bei Ihnen, Herr Professor Buske: Wie ist das zu bewerten? In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sagen Sie, dass die vom G-BA festgelegte zVT den aktuellen Therapiestand beinhaltet; das ist schon mal erfreulich. Aber wie schätzen Sie den Stellenwert von Chemoimmuntherapien – also CHOP, CVP, Chlorambucil, jeweils in Kombination mit Rituximab – im Verhältnis zu den Chemotherapien ohne Rituximab ein? – Vielleicht, Herr Buske oder Herr Wörmann, können Sie uns dazu ein paar Takte sagen.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Beim Marginalzonenlymphom ist die Situation so, dass wir für diese Gruppe meist älterer Patienten, die aus unseren Erfahrungen deutlich fragiler ist als

zum Beispiel die Gruppe der Patienten mit follikulärem Lymphom, bislang nur Chemo bzw. Rituximab/Chemo oder in einzelnen Fällen Rituximab-Monotherapie haben. Das ist die Situation, in der wir momentan stecken.

Das Problem ist, dass die wiederholte Gabe von Chemotherapie oder auch Rituximab/Chemotherapie bei diesen Patienten mit einer erheblichen Toxizität verbunden ist. Das ist der eine Punkt, wenn ich jetzt einfach mal die Situation beschreiben darf.

Der andere Punkt ist, dass wir bei den Marginalzonenlymphomen bei 20 Prozent, also einer erheblichen Subgruppe, bei jedem fünften Patienten, ein frühes Rezidiv innerhalb von zwei Jahren haben; dazu gibt es sehr gute Daten. Für diese Frührezidive haben wir eigentlich keine Empfehlung – das kann man auch gut in den Therapierichtlinien nachweisen –, weil wir da explizit sagen, dass bei diesen Frührezidiven eine erneute Gabe einer Rituximab-/Chemotherapie eigentlich nicht indiziert ist. Wir haben also eine Situation, in der Sie in den Therapierichtlinien nichts richtig gut empfehlen können.

Deshalb: Ja, die R-/Chemotherapie oder auch Chemotherapie ist nach wie vor sehr wichtig. Aber sie ist vor allen Dingen deswegen im Rezidiv wichtig, weil wir bislang kaum Alternativen hatten. Das würde sich natürlich jetzt durch Zanubrutinib deutlich ändern, weil wir erstmals ein Medikament haben, das einen komplett anderen Wirkmechanismus hat und das auch – ich meine, das ist vorhin auch bei der CLL angeklungen – vom Toxizitätsprofil her einer klassischen Immunchemotherapie deutlich überlegen ist. Wir sprechen ja immer von der Situation im Rezidiv; das heißt, Patienten haben zum Teil schon Rituximab-/Chemotherapie gesehen. So würde ich die Gesamtsituation erst einmal beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Fragen? – Anmerkungen? – Ich bin heute ein bisschen unzufrieden mit der Mitarbeit. – Frau Groß, bitte schön.

Frau Groß: Sie sagten, dass Rituximab in der Zweitlinie auch problematisch sein kann. Wie sehen Sie es, dass für diese Monotherapie keine mit Zanubrutinib vergleichende Studie aufgesetzt ist, dass es eine solche nicht gibt? Eine Studie läuft schon für die Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab. Werden dann durch diese Studie, die noch läuft, auch die Antworten gegeben, die Sie erwarten, oder wäre es nicht günstiger gewesen, auch die Monotherapie als Vergleich zu haben?

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ja, zumal beim Marginalzonenlymphom. Bei diesen Entitäten, auch bei Morbus Waldenström, ist es natürlich zum Teil extrem schwer, große, prospektiv randomisierte Studien zu machen, die speziell für das Marginalzonenlymphom zugeschnitten sind. Es gibt Studien wie diese R²-, die Rituximab-Lenalidomid-Studie, die das schon versuchen; das ist vollkommen richtig. Aber letztendlich, so glaube ich, beleuchtet diese Studie mit Rituximab/Lenalidomid vs. zum Beispiel Rituximab/Placebo ein ganz anderes Therapieprinzip. Rituximab/Lenalidomid ist nicht verfügbar, ist nicht zugelassen für das rezidierte Marginalzonenlymphom, sodass uns das letztendlich im klinischen Alltag erst einmal nicht weiterhilft. Ansonsten sind diese prospektiv randomisierten Studien vom Ansatz her sicherlich richtig.

Der Vergleichsarm der Studie mit Rituximab als Monotherapie, den Sie ansprechen, ist sicherlich auch sehr mild, denn noch einmal: Die Situation ist so, dass im Rezidiv die allermeisten Patienten Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie bereits gesehen haben. Dann im Rezidiv etwas zu testen, was die Patienten primär schon hatten – vor allem für die, die früh rezidiert sind –, das ist schwierig. Deswegen halte ich es für legitim, wie in der MAGNOLIA-Studie eben auch berücksichtigend, dass das Marginalzonenlymphom eine seltenere Erkrankung als zum Beispiel die CLL darstellt, dass man gute einarmige Phase-II-Studien macht, die uns sehr viele wertvolle Informationen über Toxizität und Effektivität geben.

Wenn Sie eine prospektiv randomisierte Studie mit Zanubrutinib machen, was ist dann Ihr Vergleichsarm? Wäre das eher Chemotherapie, dann würden Sie die Frührezidive eigentlich kaum in solch eine Studie einschließen können, weil Sie quasi gegen die Leitlinien verstoßen. Das ist nicht so einfach. Das liegt einfach daran, wie anfangs gesagt, dass die Therapieoptionen beim Marginalzonenlymphom N = 2,5 sind; mehr haben Sie gar nicht. Deswegen ist der Vergleichsarm eben auch nicht einfach, eine ganz andere Situation als bei der CLL, und insofern, glaube ich, ist diese MAGNOLIA-Studie für uns sehr informativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Jetzt noch Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, ich kann Ihre Zurückhaltung gut nachvollziehen. Ich glaube, es ist für uns im Moment schwierig, einen wirklichen Standard in der BSC-Therapie festzusetzen. Ganz konkret: Wenn Sie bei Zanubrutinib die aktuellen Daten angucken, 65 bis 85 Prozent Remission, dann ist das schon ziemlich deutlich.

Wichtig ist hier: Wir behandeln beim Marginalzonenlymphom nicht bei Diagnosestellung, sondern bei Symptomatik, weil die Krankheit bei einigen Patienten so langsam verläuft, und die Vorgabe ist – auch in den Leitlinien – wie beim follikulären Lymphom: Bei vielen kann man beobachten und behandelt bei Symptomatik. Wenn man dann mit der Monotherapie so gute Ergebnisse hat, dann ist das schon ziemlich beeindruckend für uns.

Ich glaube, man kann es machen, wie es international inzwischen häufig geschieht, dass bei der CLL mit CD20 kombiniert wird; BTK-Inhibitoren haben wir vorhin schon diskutiert. Wir neigen aber eher zu einer sauberen Studie. Ich möchte noch nicht wissen, was Sie in ein paar Jahren machen, wenn die Studie vorliegt und Lenalidomid als Vergleichsarm da ist, nicht zugelassen. Dann können wir uns jetzt schon auf eine Diskussion vorbereiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Groß: Ja. – Ich glaube, dahin ging gerade meine Frage, weil Sie gesagt haben, dass in der Monotherapie, in der einarmigen Studie die Daten anscheinend gut waren, dass man aber dann keine weiteren vergleichenden Daten bekommen wird, sondern eben nur wiederum für die Kombination aus Zanubrutinib plus Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab und dass man dann letztlich auch den Stellenwert nicht vergleichen kann. Also, das ist genau das, was Sie auch gesagt haben. Man kann dann aber einfach den Stellenwert letztendlich nicht einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, noch mal zur Replik?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube auch, wir werden dann einerseits indirekte Vergleiche machen müssen; vielleicht bekommen wir dann ein bisschen was heraus. – Andererseits ist eine dreiarmlige Studie, wie Herr Buske gesagt hat, kaum durchführbar, kaum zu rekrutieren. Vielleicht noch mal deutlich: Es geht um Marginalzonenlymphom. Das in sich ist auch ein relativ heterogenes Krankheitsbild. Ich verstehe die ganzen Bedenken; aber ich glaube, es wird in der Praxis schwierig umzusetzen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Nachfrage, oder erledigt?

Frau Groß: Vielen Dank; ja, es ist erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Ergänzungen, Anmerkungen? – Keine mehr. Haben wir hier noch etwas? Ich habe auch alles. – Okay. – Herr Wörmann, die Hand ist noch alt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es war meine Hoffnung, dass Sie noch etwas hätten. Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Herrn Stolskij noch einmal das Wort. – Herr Stolskij, wenn Sie möchten, dann können Sie noch ein kurzes Fazit ziehen.

Herr Stolskij (BeiGene): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die wirklich sehr gute Diskussion rund um unsere vorgelegte Evidenz. Wir haben jetzt viel zum Nutzen, zu den Daten im Detail und auch zur Versorgungsrealität gehört. Daran möchte ich gerne anknüpfen und nur noch auf zwei Punkte eingehen.

Der erste Punkt: Sind unsere Daten geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten? Wir haben es heute gehört: Die CLL-Therapie befindet sich in einem Wandel, und dieser Wandel wurde auch durch die Evidenz vorangetrieben, die wir heute präsentiert und auch diskutiert haben. Bendamustin plus Rituximab wird nach wie vor eine Rolle spielen – das sagt auch die Leitlinie –, auch wenn das Schema selbst nicht mehr im Flow enthalten ist.

Der zweite Punkt: Der Vergleich in der zweiten Linie war nur mit Ibrutinib möglich. Der Vergleich zeigt die Überlegenheit, und die Studie bietet Evidenz für die zweite Linie, ist aber laut EMA auch auf die erste Linie übertragbar.

Wir sind daher der Meinung – Professor Wörmann hat das vorhin zumindest teilweise auch so bestätigt –, dass wir mit unserem umfassenden pivotalen Studienprogramm in der CLL mit circa 1.400 Patienten eine Evidenz vorgelegt haben, die dem Arzt eine vernünftige Therapieentscheidung ermöglicht.

Lassen Sie mich abschließend noch etwas zur Akzeptanz von Zanubrutinib im Allgemeinen sagen. Wir sehen eine hohe Akzeptanz seitens der Behandler und in der Wissenschaft, wir sehen eine hohe Akzeptanz bei den Zulassungsbehörden – die EMA erteilte die bisherigen Zulassungen in der Minimalzeit –, und wir sehen europaweit für Zanubrutinib die Aufnahme in die Erstattungskodizes, in manchen Ländern in Rekordzeit. Zanubrutinib überzeugt also in der Breite mit besserer Wirksamkeit und Sicherheit, und dementsprechend halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für angemessen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Stolskij, herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben und uns an ihrem Wissen haben teilhaben lassen. Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen.

Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 14 Uhr.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-433 Zanubrutinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Wirkstoff Zanubrutinib

[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)/ des kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (SLL) – nicht vorbehandelt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
- 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 4. November 2021)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Wirkstoff Zanubrutinib

[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)/ des kleinzelligen lymphozytischen Lymphoms (SLL) – nicht vorbehandelt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)- 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 4. November 2021)- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa®	Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence®	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica®	Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01EM01 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
Anti-CD-20-Antikörper	
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01FA01 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)

Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: - Chronisch lymphatische Leukämie
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-433 (Zanubrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Referenzen.....	47
Anhang.....	49

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	Bendamustin
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
Duv	Duvelisib
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Ibr	Ibrutinib
IbrBR	Ibrutinib plus bendamustin rituximab
IdeBR	Idealisib plus bendamustin rituximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
Ofa	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
R/R	Relapsed/refractory
RClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VR	Venetoclax rituximab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL)

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische lymphatische Leukämie (CLL)/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 16.07.2021 abgeschlossen, die folgende am 15.12.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 553 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Dauids M. et al., 2020 [3].

Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

The goal of this study was to estimate the relative efficacy of acalabrutinib (monotherapy and in combination with obinutuzumab) compared with standard frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in fludarabine-ineligible patients, through a network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Previously untreated adult patients considered ineligible for fludarabine-based chemotherapy

Intervention:

- Acalabrutinib monotherapy, acalabrutinib + obinutuzumab

Komparator:

- one single agent (alemtuzumab); chlorambucil in combination with obinutuzumab, rituximab or ofatumumab; bendamustine + rituximab; ibrutinib (monotherapy or in combination with obinutuzumab or rituximab); and venetoclax + obinutuzumab

Endpunkte:

- Progression-free survival, overall survival

Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched from inception to August 19, 2019,

Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality appraisal of the selected studies was undertaken by using recognized appraisal criteria (*Anmerkung FBMed: kein Hinweis auf verwendete Kriterien*).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized controlled trials (RCTs)

Charakteristika der Population:

- All studies in the NMA used data from RCTs of previously untreated CLL patients considered ineligible for fludarabine-based treatment. However, there were some differences in eligibility criteria observed (Table II).
- Baseline characteristics were generally comparable across RCTs

Table III. Baseline characteristics of the included trials.

Study	Treatment Arm	Male (%)	Median Age (y)	Rai Stage (III/IV)/Binet Stage C (%)*	% CIRS Score >6 (Median CIRS)	CrCl, Median (mL/min)	17p Deletion (%)	IgHV Unmutated (%)
ALLIANCE (A041202)	BR	65	70	54/-	- (-)	67	8	58
	Ibrutinib	68	71	54/-	- (-)	69	5	63
	Ibrutinib + R	69	71	54/-	- (-)	67	6	61
CAM307	Alemtuzumab	71	59	34/-	- (-)	-	8	-
	Chlorambucil	72	60	33/-	- (-)	-	7	-
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil	59	74	-/36	75 (8)	61.4	8	61
	Chlorambucil	64	72	-/37	78 (8)	63.8	10	59
CLL11	R + chlorambucil	64	73	-/36	72 (8)	61.8	5	62
	Chlorambucil	64	72	-/37	78 (8)	63.8	10	58
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil	61	74	-/35	78 (8)	62.5	7	62
	R + chlorambucil	62	73	-/37	75 (8)	62.6	7	61
CLL-14	Venetoclax + obinutuzumab	68	72	-/43	86 (9)	65.2	9	61
	Chlorambucil + obinutuzumab	66	71	-/43	82 (8)	67.5	7	59
COMPLEMENT-1	Ofatumumab + chlorambucil	64	69	-/32	- (9)	-	5	57
	Chlorambucil	62	70	-/31	- (8)	-	8	56
ELEVATE-TN	Acalabrutinib + obinutuzumab	62	70	48/-	30 (6) [§]	77	10	58
	Acalabrutinib	62	70	48/-	28 (6) [§]	75	9	67
	Obinutuzumab + chlorambucil	60	71	44/-	27 (6) [§]	70	9	66
iLLUMINATE	Ibrutinib + obinutuzumab	59	70	53/-	33 (4)	72	12	62
	Obinutuzumab + chlorambucil	68	72	51/-	31 (4)	70	12	53
MaBLE	BR	58	72	-/31 [†]	- (-)	-	8	60 [‡]
	R + chlorambucil	67	72	-/36 [†]	- (-)	-	3	49 [‡]
RESONATE-2	Ibrutinib	65	73	44/-	31 (-)	-	0 ^{††}	57
	Chlorambucil	61	72	47/-	33 (-)	-	0 ^{††}	58

Table III. (Continued)

Study	Treatment Arm	Male (%)	Median Age (y)	Rai Stage (III/IV)/Binet Stage C (%)*	% CIRS Score >6 (Median CIRS)	CrCl, Median (mL/min)	17p Deletion (%)	IgHV Unmutated (%)
Cross-trial comparison	Ibrutinib (RESONATE-2)	-	73	50/-	-	-	0	59
	Obinutuzumab + chlorambucil (iLLUMINATE)	-	73	50/-	-	-	0	50

- = not reported; ALLIANCE (A041202) = Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; BR = bendamustine + rituximab; CIRS = Cumulative Illness Rating Scale; CAM307 = Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia; CLL11 = Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions; CLL-14 = Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions; COMPLEMENT-1 = Chlorambucil Plus Ofatumumab Versus Chlorambucil Alone in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia; CrCl = creatinine clearance; ELEVATE TN = ELEVATE CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL; IgHV = immunoglobulin heavy-chain variable; iLLUMINATE = Ibrutinib Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia; MaBLE = Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study; R = rituximab; RESONATE-2 = Open-Label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-Naive CLL or SLL.

* Rai stage was reported for ALLIANCE (A041202), CAM307, ELEVATE-TN, iLLUMINATE and RESONATE-2; Binet stage was reported for CLL11, CLL-14, COMPLEMENT-1 and MaBLE.

[†] Missing Binet stage for 4% in the BR arm and 3% in the R + chlorambucil arm of MaBLE.

^{††} 17p deletion patients were excluded from RESONATE-2.

[‡] Missing data were considered as a modality in MaBLE; other trials reported the proportions of patients having an unmutated IgHV among patients tested only.

[§] Missing CIRS score for 34% in the acalabrutinib + obinutuzumab arm, 36% in the acalabrutinib arm, and 33% in the chlorambucil + obinutuzumab arm of ELEVATE-TN.

Qualität der Studien:

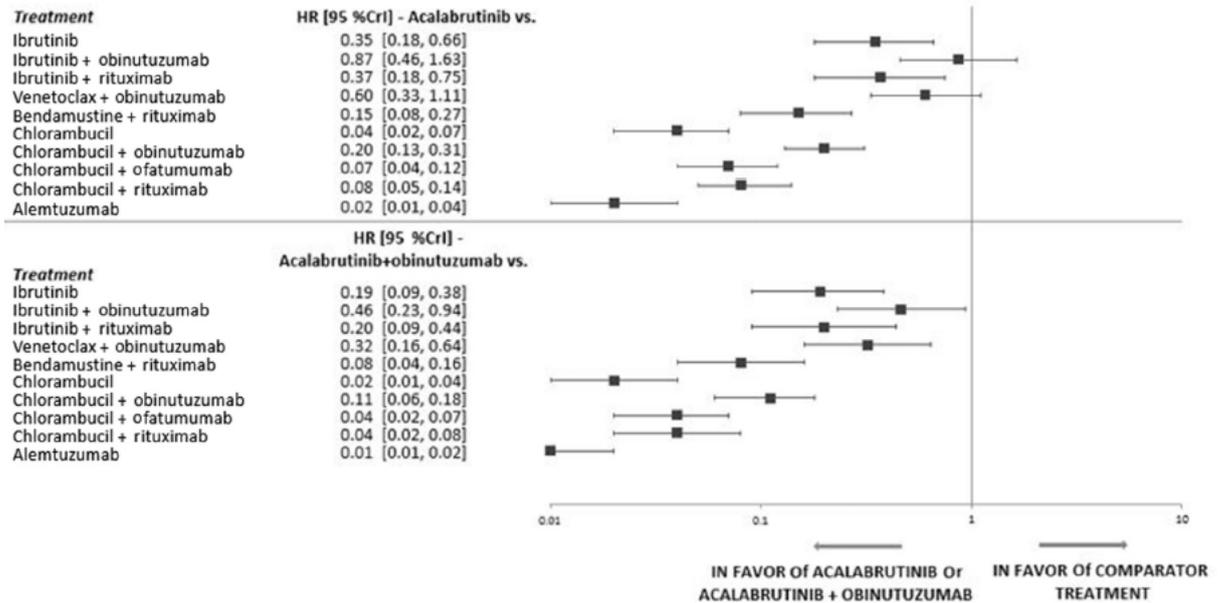
- One strength of our analysis is the high quality of the studies included: all used data from Phase III RCTs, providing consistent quality of reporting, minimization of bias, and reliable results. (FBMed: keine weiteren Daten dazu)

Studienergebnisse:

For Network A, composed solely of RCTs that met the inclusion criteria

- progression-free survival

A



- overall survival

B

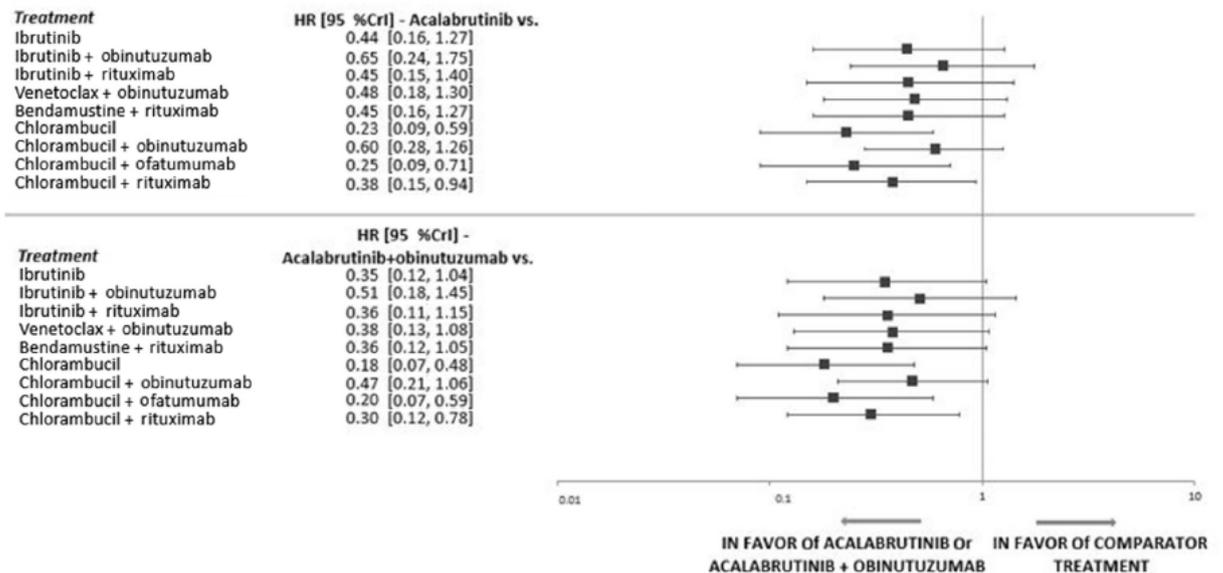


Figure 2. Forest plots of results obtained through the network meta-analysis involving individual randomized controlled trials (Network A) for (A) progression-free survival; and (B) overall survival. CrI = credible interval; HR = hazard ratio.

- HRs were considered significant if their CI did not cross 1.

Table S9. Pairwise comparison results for PFS; NMA involving individual RCTs (Network A)

Row vs. Column HR [CrI]	BR	Ibru	Ibru + R	Chlor + R	Chlor	Chlor + Obinu	Ibru + Obinu	Acala + Obinu	Acala	Ven + Obinu	Chlor + Ofa	Alem
BR	–	2.41 [1.70,3.41]	2.54 [1.68,3.84]	0.56 [0.39,0.82]	0.27 [0.18,0.40]	1.37 [0.88,2.16]	5.96 [3.16,11.33]	12.99 [6.31,26.50]	6.88 [3.69,12.97]	4.16 [2.25,7.74]	0.47 [0.29,0.75]	0.15 [0.09,0.25]
Ibru	0.41 [0.29,0.59]	–	1.06 [0.71,1.58]	0.23 [0.16,0.35]	0.11 [0.07,0.16]	0.57 [0.36,0.91]	2.47 [1.29,4.75]	5.38 [2.60,11.10]	2.86 [1.51,5.44]	1.73 [0.92,3.25]	0.19 [0.12,0.31]	0.06 [0.04,0.10]
Ibru + R	0.39 [0.26,0.60]	0.95 [0.63,1.42]	–	0.22 [0.13,0.37]	0.10 [0.06,0.18]	0.54 [0.31,0.95]	2.34 [1.14,4.86]	5.09 [2.30,11.24]	2.71 [1.33,5.54]	1.64 [0.81,3.33]	0.18 [0.10,0.32]	0.06 [0.03,0.11]
Chlor + R	1.78 [1.23,2.58]	4.29 [2.85,6.45]	4.53 [2.71,7.54]	–	0.47 [0.36,0.62]	2.44 [1.86,3.20]	10.61 [6.27,17.96]	23.08 [12.48,42.70]	12.25 [7.38,20.60]	7.41 [4.50,12.27]	0.83 [0.58,1.18]	0.27 [0.18,0.40]
Chlor	3.77 [2.51,5.64]	9.06 [6.13,13.46]	9.58 [5.71,15.96]	2.11 [1.62,2.75]	–	5.16 [3.75,7.13]	22.44 [12.89,39.25]	48.76 [25.74,92.20]	25.87 [15.17,44.93]	15.64 [9.20,26.63]	1.75 [1.39,2.22]	0.58 [0.43,0.77]
Chlor + Obinu	0.73 [0.46,1.14]	1.76 [1.10,2.81]	1.85 [1.05,3.26]	0.41 [0.31,0.54]	0.19 [0.14,0.27]	–	4.35 [2.77,6.82]	9.45 [5.45,16.36]	5.02 [3.24,7.81]	3.03 [1.99,4.62]	0.34 [0.23,0.51]	0.11 [0.07,0.17]
Ibru + Obinu	0.17 [0.09,0.32]	0.40 [0.21,0.77]	0.43 [0.21,0.88]	0.09 [0.06,0.16]	0.04 [0.03,0.08]	0.23 [0.15,0.36]	–	2.18 [1.06,4.42]	1.15 [0.61,2.17]	0.70 [0.38,1.30]	0.08 [0.04,0.14]	0.03 [0.01,0.05]
Acala + Obinu	0.08 [0.04,0.16]	0.19 [0.09,0.38]	0.20 [0.09,0.44]	0.04 [0.02,0.08]	0.02 [0.01,0.04]	0.11 [0.06,0.18]	0.46 [0.23,0.94]	–	0.53 [0.32,0.87]	0.32 [0.16,0.64]	0.04 [0.02,0.07]	0.01 [0.01,0.02]
Acala	0.15 [0.08,0.27]	0.35 [0.18,0.66]	0.37 [0.18,0.75]	0.08 [0.05,0.14]	0.04 [0.02,0.07]	0.20 [0.13,0.31]	0.87 [0.46,1.63]	1.88 [1.14,3.10]	–	0.60 [0.33,1.11]	0.07 [0.04,0.12]	0.02 [0.01,0.04]
Ven + Obinu	0.24 [0.13,0.44]	0.58 [0.31,1.09]	0.61 [0.30,1.24]	0.13 [0.08,0.22]	0.06 [0.04,0.11]	0.33 [0.22,0.50]	1.43 [0.77,2.66]	3.11 [1.56,6.25]	1.65 [0.90,3.05]	–	0.11 [0.06,0.20]	0.04 [0.02,0.07]
Chlor + Ofa	2.15 [1.34,3.41]	5.18 [3.27,8.19]	5.47 [3.09,9.56]	1.21 [0.85,1.72]	0.57 [0.45,0.72]	2.94 [1.98,4.39]	12.80 [6.97,23.41]	27.80 [14.04,54.93]	14.77 [8.21,26.84]	8.92 [5.00,15.95]	–	0.33 [0.23,0.48]
Alem	6.55 [3.97,10.76]	15.75 [9.63,25.72]	16.66 [9.17,30.02]	3.67 [2.48,5.43]	1.74 [1.29,2.32]	8.97 [5.83,13.82]	38.98 [20.86,73.26]	84.77 [41.85,171.40]	44.97 [24.36,83.60]	27.14 [14.87,50.00]	3.05 [2.09,4.43]	–

Acala: acalabrutinib; Alem: alemtuzumab; BR: bendamustine + rituximab; Chlor: chlorambucil; CrI: credible interval; HR: hazard ratio; Ibru: ibrutinib; NMA: network meta-analysis; Obinu: obinutuzumab; Ofa: ofatumumab; PFS: progression-free survival R: rituximab; RCT: randomized controlled trial; Ven: venetoclax.

Table S10. Pairwise comparison results for OS; NMA involving individual RCTs (Network A)

Row vs. Column HR [CrI]	BR	Ibru	Ibru + R	Chlor + R	Chlor	Chlor + Obinu	Ibru + Obinu	Acala + Obinu	Acala	Ven + Obinu	Chlor + Ofa
BR	–	0.97 [0.58,1.64]	1.00 [0.57,1.75]	0.84 [0.48,1.46]	0.50 [0.27,0.93]	1.31 [0.65,2.64]	1.41 [0.55,3.71]	2.78 [0.95,8.06]	2.20 [0.79,6.16]	1.05 [0.41,2.77]	0.55 [0.26,1.18]
Ibru	1.03 [0.61,1.73]	–	1.03 [0.59,1.80]	0.86 [0.46,1.62]	0.52 [0.29,0.92]	1.34 [0.65,2.79]	1.46 [0.55,3.90]	2.84 [0.96,8.45]	2.26 [0.79,6.45]	1.08 [0.41,2.90]	0.57 [0.27,1.19]
Ibru + R	1.00 [0.57,1.76]	0.97 [0.56,1.70]	–	0.84 [0.41,1.74]	0.50 [0.24,1.04]	1.31 [0.58,3.02]	1.42 [0.50,4.12]	2.78 [0.87,8.87]	2.20 [0.71,6.81]	1.05 [0.37,3.06]	0.55 [0.23,1.31]
Chlor + R	1.19 [0.68,2.07]	1.16 [0.62,2.16]	1.19 [0.58,2.46]	–	0.60 [0.37,0.96]	1.56 [0.95,2.55]	1.69 [0.75,3.84]	3.31 [1.28,8.54]	2.63 [1.06,6.47]	1.25 [0.56,2.89]	0.66 [0.34,1.27]
Chlor	2.00 [1.08,3.70]	1.94 [1.09,3.47]	1.99 [0.96,4.13]	1.67 [1.04,2.70]	–	2.61 [1.48,4.61]	2.82 [1.20,6.73]	5.52 [2.06,14.73]	4.40 [1.70,11.20]	2.10 [0.89,5.03]	1.10 [0.70,1.74]
Chlor + Obinu	0.77 [0.38,1.54]	0.75 [0.36,1.54]	0.76 [0.33,1.74]	0.64 [0.39,1.05]	0.38 [0.22,0.68]	–	1.08 [0.56,2.10]	2.12 [0.94,4.76]	1.68 [0.79,3.60]	0.81 [0.42,1.56]	0.42 [0.20,0.87]
Ibru + Obinu	0.71 [0.27,1.82]	0.69 [0.26,1.81]	0.71 [0.24,2.01]	0.59 [0.26,1.33]	0.35 [0.15,0.83]	0.92 [0.48,1.78]	–	1.96 [0.69,5.55]	1.55 [0.57,4.24]	0.74 [0.29,1.87]	0.39 [0.15,1.02]
Acala + Obinu	0.36 [0.12,1.05]	0.35 [0.12,1.04]	0.36 [0.11,1.15]	0.30 [0.12,0.78]	0.18 [0.07,0.48]	0.47 [0.21,1.06]	0.51 [0.18,1.45]	–	0.79 [0.36,1.73]	0.38 [0.13,1.08]	0.20 [0.07,0.59]
Acala	0.45 [0.16,1.27]	0.44 [0.16,1.27]	0.45 [0.15,1.40]	0.38 [0.15,0.94]	0.23 [0.09,0.59]	0.60 [0.28,1.26]	0.65 [0.24,1.75]	1.26 [0.58,2.77]	–	0.48 [0.18,1.30]	0.25 [0.09,0.71]
Ven + Obinu	0.95 [0.36,2.45]	0.92 [0.34,2.46]	0.95 [0.33,2.70]	0.80 [0.35,1.80]	0.48 [0.20,1.12]	1.24 [0.64,2.39]	1.34 [0.53,3.39]	2.63 [0.93,7.47]	2.08 [0.77,5.70]	–	0.52 [0.19,1.38]
Chlor + Ofa	1.82 [0.85,3.91]	1.77 [0.84,3.70]	1.81 [0.76,4.34]	1.52 [0.79,2.95]	0.91 [0.58,1.44]	2.38 [1.15,4.90]	2.58 [0.98,6.84]	5.05 [1.69,14.96]	4.01 [1.40,11.33]	1.91 [0.72,5.14]	–

Acala: acalabrutinib; Alem: alemtuzumab; BR: bendamustine + rituximab; Chlor: chlorambucil; CrI: credible interval; HR: hazard ratio; Ibru: ibrutinib; NMA: network meta-analysis; Obinu: obinutuzumab; Ofa: ofatumumab; OS: overall survival R: rituximab; RCT: randomized controlled trial; Ven: venetoclax.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Acalabrutinib, as monotherapy and in combination with obinutuzumab, showed favorable PFS and OS compared with frontline therapies of CLL in fludarabine-ineligible patients. Although our NMAs provide useful insights into the relative efficacy of acalabrutinib compared with other frontline treatments of CLL, the results cannot be considered confirmatory, and head-to-head randomized trials are needed, especially to compare the efficacy of acalabrutinib versus other targeted agents. The ongoing ELEVATE-RR (Study of Acalabrutinib [ACP-196] Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL; NCT02477696) trial, for example, will provide important comparative data for acalabrutinib versus ibrutinib, albeit in patients with relapsed/refractory CLL.

Chen PH et al., 2019 [2].

Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fragestellung

To assesses the relative efficacy of novel targeted agents for the treatment of a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia.

Methodik

Population:

- patients with R/R CLL

Intervention/ Komparator:

- novel targeted agents or conventional regimens

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, LILACS database, the Cochrane collaboration database, and proceedings from major international meetings in hematology and oncology, such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2018) and European Hematology Association (EHA 2018). From 1 January 2005 to 6 January 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies included one indirect comparison article and seven RCTs
- The seven included studies investigated the following treatment options: (1) Ibrutinib (Ibr), (2) ibrutinib plus bendamustine rituximab (IbrBR), (3) venetoclax rituximab (VR), (4) idelalisib plus ofatumumab (IdeOfa), (5) idelalisib plus bendamustine rituximab (IdeBR), (6) duvelisib (Duv), (7) bendamustine rituximab (BR), (8) rituximab (R), and (9) ofatumumab (Ofa)

Charakteristika der Population:

Trial Name NCT Number	First Author Published Year	Trial Design	Experimental Arm	Control Arm	Mean Age	Rai Stage > III (%)	Number of Prior Therapies	Del(17p) Mutation (%)
Study 119 (NCT01659021)	Jones, J.A. 2017	OP, RCT Phase III	Idelalisib Ofatumumab ^a (Ide: 150 mg bid po)	Ofatumumab ^b	67.7	63.70%	3 vs. 3	40% vs. 38%
DUO trial (NCT02004522)	Flinn, I.W. 2018	OP, RCT Phase III	Duvelisib (25 mg bid po)	Ofatumumab ^b	69	56%	2 vs. 2	21% vs. 28%
RESONATE (NCT01578707)	Brown, J.R. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Ofatumumab ^b	66.8	57.30%	3 vs. 2	32% vs. 33%
CR102604 (NCT01973387)	Huang, X. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Rituximab ^c	63.6	77.70%	2 vs. 2	27.1% vs. 24.1%
HELIOS (NCT01611090)	Chanan-Khan, A. 2016	DB, RCT Phase III	Ibrutinib BR ^d (Ibr 420 mg qd po)	BR ^d	63.5	42.50%	2 vs. 2	0% vs. 0%
MURANO (NCT02005471)	Seymour, J.F. 2018	OP, RCT Phase III	Venetoclax R ^e	BR ^d	65.3	18%	2 vs. 2	23.7% vs. 23.6%
TUGELA (NCT01569295)	Zelenetz, A.D. 2017	DB, RCT Phase III	Idelalisib BR ^d (Ide.: 150 mg bid po)	BR ^d	63	45.50%	2 vs. 2	18% vs. 19%

DB: Double blind, OP: Open label, RCT: Randomized control trial, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ide: Idelalisib, Ibr: Ibrutinib. ^a Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 1000 mg weekly for seven weeks, and then 1000 mg every four weeks for four doses). ^b Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 2000 mg weekly for seven weeks, and then 2000 mg every four weeks for four doses). ^c Rituximab: Up to six cycles (total of eight doses administered by intravenous infusion) 375 mg/m² on Day 1 of Cycle 1, 500 mg/m² on Day 15 of Cycle 1 (Weeks 1–4), 500 mg/m² on Day 1 and Day 15 of Cycle 2 (Weeks 5–8), and 500 mg/m² on Day 1 of Cycles 3–6 (Weeks 9–24). ^d Bendamustine 70 mg/m²/day on two consecutive days every 28 days administered intravenously for a maximum of 12 infusions. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions. ^e Venetoclax was administered at an initial dose of 20 mg via tablet orally QD, incremented weekly up to a maximum dose of 400 mg during a five-week ramp-up period. Venetoclax will be continued at 400 mg QD from Week 6 (Day 1 of Cycle 1 of combination therapy) onwards up to disease progression (PD) or two years. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions.

Qualität der Studien:

- All RCTs were high-quality, phase III trials

Studienergebnisse:

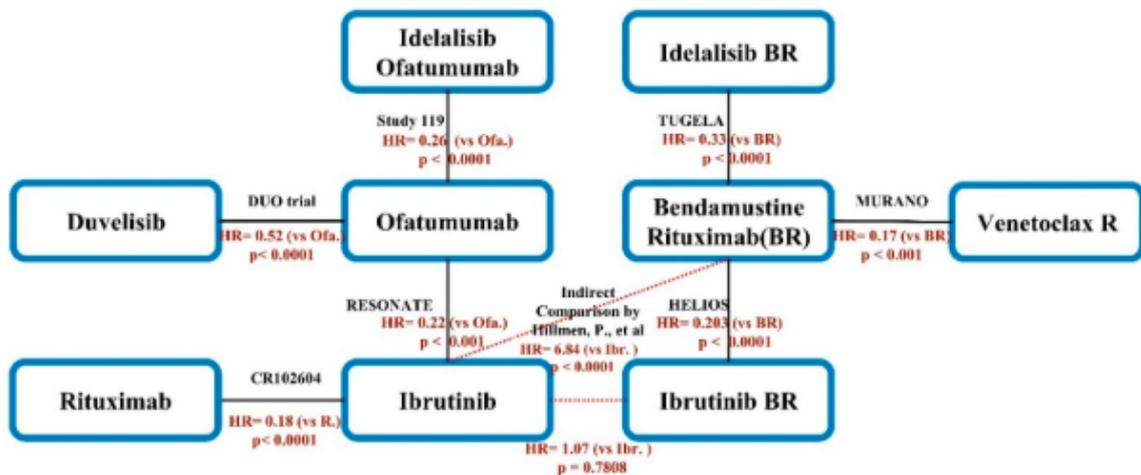


Figure 2. Schematic diagram of the network of evidence used in network meta-analysis (NMA). The black line indicates a direct comparison from RCT. The name of the trial and the published year are noted in black. The hazard ratio of PFS is noted in orange. The red dotted line indicates the individualized indirect comparison data published by Hillmen et al. HR: Hazard ratio, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab, P: P-value.

- PFS: NMA for PFS, in which Ofa was used as the comparator.
 - All treatments were sorted based on their ranking and accompanied by the HR with the 95% CI versus Ofa. With the exception of conventional BR and R, all newly developed novel-targeted-agent-based therapies were significantly more effective than Ofa and reduced the risk of progression or death by more than 48%. In the analysis of overall PFS, Ibr and VR were more effective than the other treatments for patients with R/R CLL. Both of these treatments resulted in a more favorable HR than did Ofa (Ibr: HR, 0.10; 95% CI, 0.07–0.14; VR: HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.21). In other

words, treatments with Ibr or VR reduced the risk of disease progression or death by 90% compared to conventional Ofa. Furthermore, the SUCRA value of Ibr was 0.92, showing that the cumulative ranking probability of being the best treatment option in the network analysis was 92%. VR had an approximate SUCRA value of 0.90, a 90% chance of being the best treatment option.

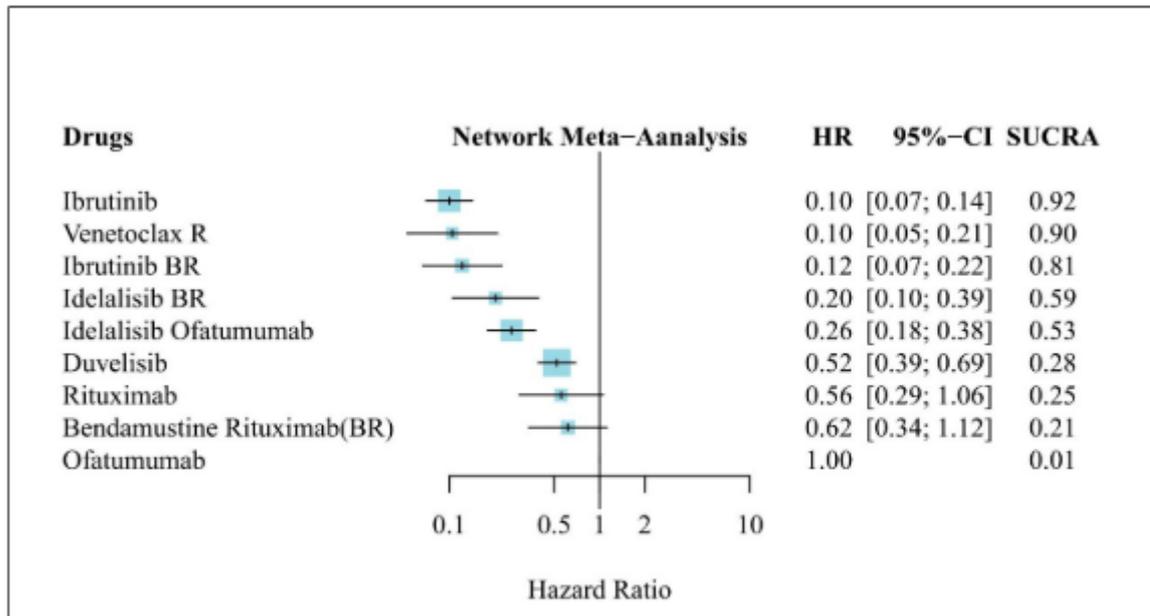


Figure 3. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- OS: NMA for OS, in which ofatumumab was used as the comparator.
 - Only VR (HR, 0.335; 95% CI, 0.112–0.997) and Ibr (HR, 0.361; 95% CI, 0.208–0.627) were significantly more effective than the comparator. VR and Ibr were ranked as the most effective treatments, with similar SUCRA values of 0.85 and 0.84, respectively. The other treatments did not significantly differ from that of Ofa but had a trend toward a greater effectiveness of novel targeted agents, with the median HR ranging from 0.335 to 0.99. However, the median OS among most of the included trials had not yet been reached.

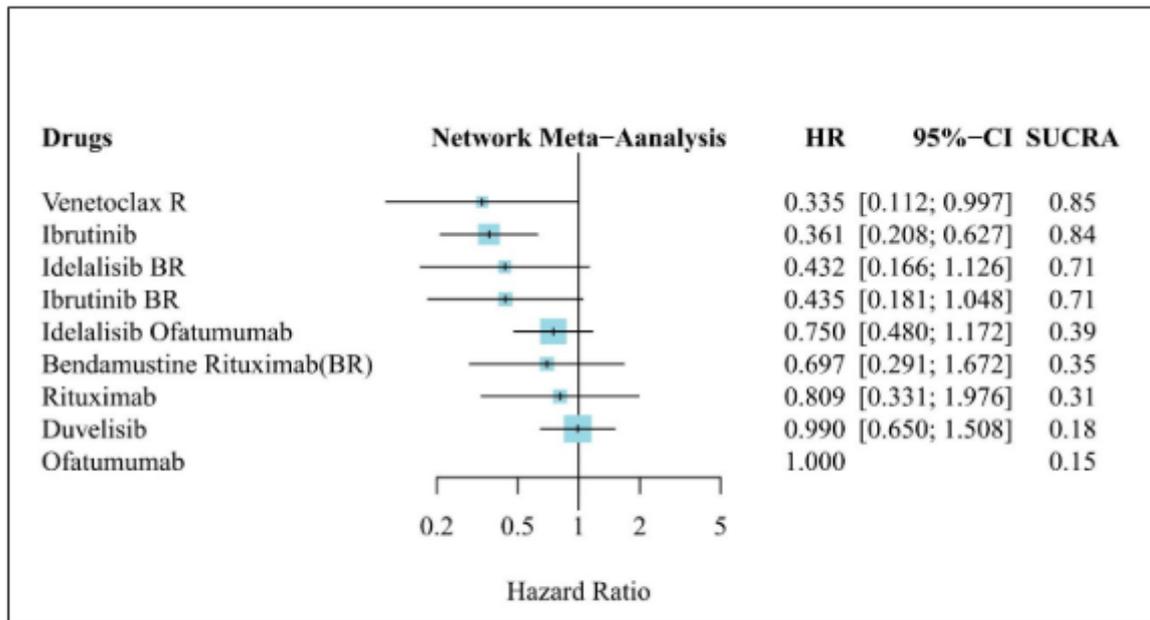


Figure 4. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of OS in R/R CLL. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- PFS in Patients without del(17p):
 - All of the seven RCTs reported HRs of PFS in del(17p) patients (total, 2021 patients).
 - Six of nine treatments resulted in significantly higher PFS than did Ofa. Ibr was ranked as the most effective treatment (HR, 0.09; 95% CI, 0.06–0.15), with a SUCRA value of 0.92. VR treatment was the second-best option based on the SUCRA value (HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.23; SUCRA, 0.87). However, the HR versus Ofa was similar between VR and Ibr in this subgroup analysis of patients with del(17p). This result is consistent with that of the PFS analysis.

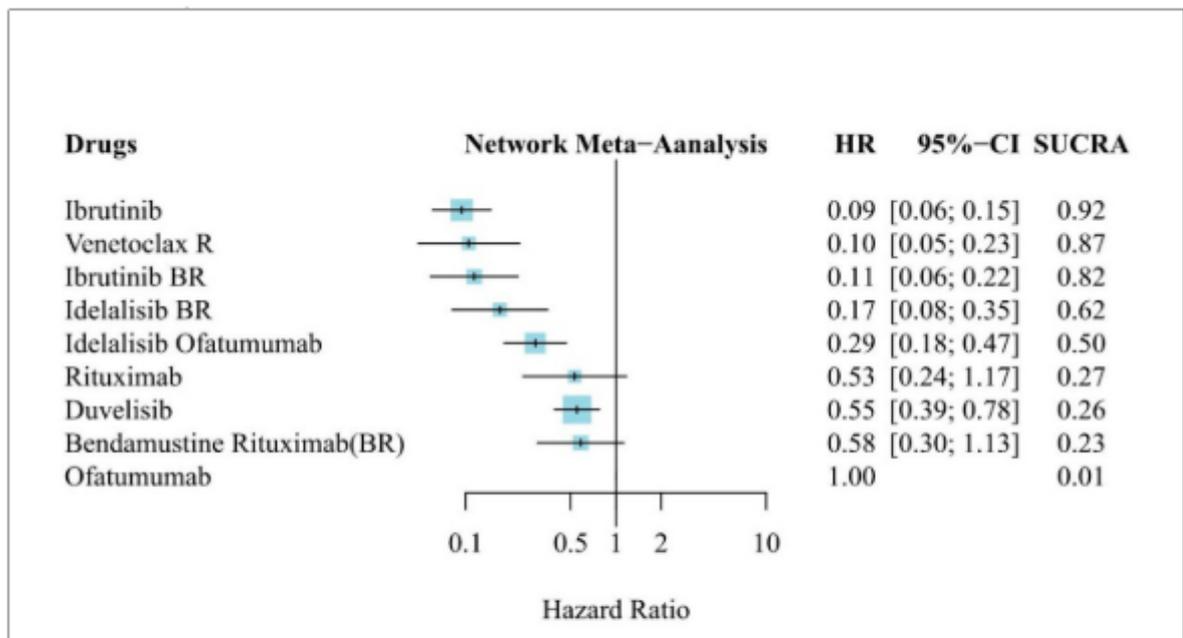


Figure 5. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL patients without del(17p) mutation. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- Results of Efficacy Outcome Synthesis: We incorporated the evidence, resulting from our analysis, of the relative treatment effects of PFS and OS.
- The two-dimensional graphs are shown as a scatter plot in Figure 6, illustrating the probability of the best efficacy outcome of PFS and OS for all comparisons. Data are reported by SUCRA values determined by our NMA. Ibrutinib and VR were the most effective treatment options based on PFS and OS.

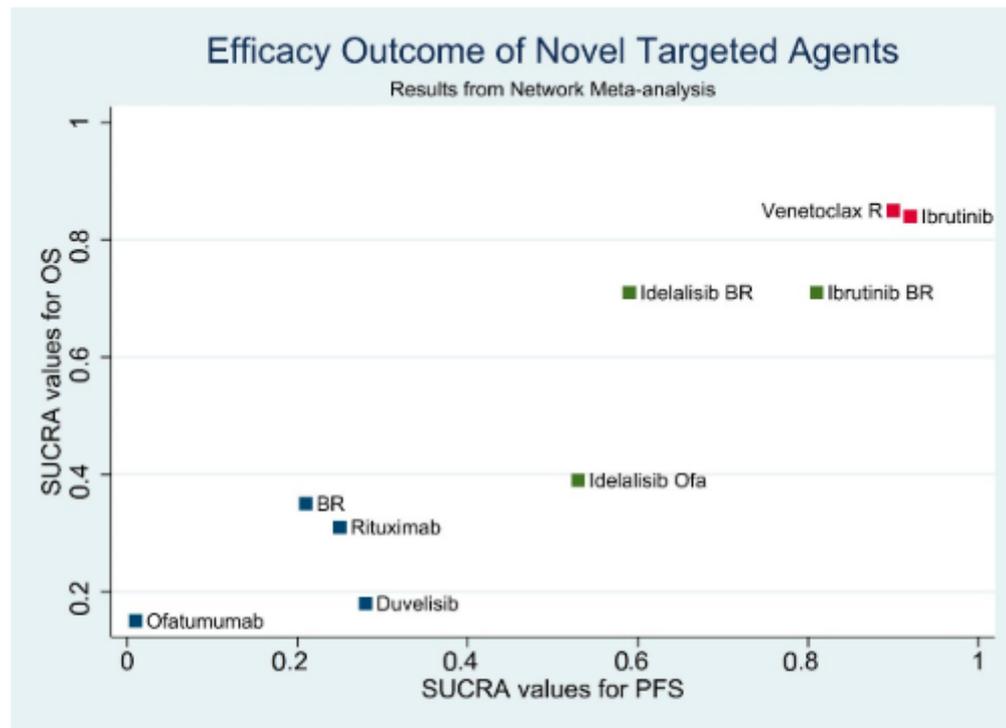


Figure 6. Efficacy outcomes for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in network meta-analysis: Scatter plot. Data are reported by SUCRA values from the results of our network meta-analysis. X-axis, SUCRA values for PFS. Y-axis, SUCRA values for OS. Red nodes indicate the most effective treatment options. Green nodes indicate treatment options more effective than conventional regimens. Navy blue nodes indicate treatment options as effective as conventional regimens. PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ofa: Ofatumumab, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve.

Anmerkung/Fazit der Autoren

According to our NMA, treatment with each of the novel targeted agents resulted in greater PFS than did traditional R, Ofa, or BR regimens. Both ibrutinib monotherapy and venetoclax rituximab have a high probability of being the most effective treatments for a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia with respect to long-term progression-free survival and overall survival.

Puła, A. et al., 2018 [8].

Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of BCR pathway inhibitors in relapsed/refractory CLL, we conducted a systematic review and meta-analysis of five randomized controlled trials (1866 patients).

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory CLL

Intervention/Komparator:

- Ibrutinib or Idelalisib/ other therapeutic regimens

Endpunkte:

- PFS, overall survival (OS), PFS in clinical subgroups, response rates and adverse events (AE)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov registry from origin until 13 April 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 randomized controlled trials (1866 patients). The trials investigating ibrutinib enrolled 969 patients, while the trials investigating idelalisib included 897 patients

Charakteristika der Population:

Study (first author, year)	CLL definition	Response definition	Intervention	Comparison	Outcome measures	Study design	Number of randomized patients	Number of dropouts	Accrual period	Subgroup analysis and stratified randomization	ClinicalTrials.gov ID	Population characteristics			
												Age	Sex (% of males)	Number of patients with IGHV mutation	Number of patients with del17p13.1 or TP53 mutation
Byrd, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, Hematological improvement, Improvement of disease-related symptoms, safety	MC, OL	391	103 (26.3%)	June 2012–April 2013	Yes	NCT01578707	30–88, mean: 66.5	68	NA	127 (32.5%)
Chanan-Khan, 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, AE, ORR, OS, rate of MRD, improvement in hematologic values/disease-related symptoms/patient-reported outcome scores, plasma concentrations of drugs, biomarkers	DB	578	275 (47.6%)	September 2012–January 2014	Yes	NCT01611090	31–86, mean: 63.5	66	101 (17.5%)	Excluded (0%)
Furman, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + rituximab	Placebo + rituximab	PFS, OS, ORR, CRR, Lymph Node Response Rate, HRQL, safety	MC, DB	220	74 (33.6%)	May 2012–August 2013	Yes	NCT01539512	47–92, mean: 71	65.5	35 (15.9%)	96 (43.6%)
Jones, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + ofatumumab	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, OL	261	211 (80%)	December 2012–March 2014	Yes	NCT01659021	61–74, mean: 67.6	71	56 (21.4%)	103 (39.5%)
Zelenetz, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, DB	416	93 (22.3%)	June 2012–August 2014	Yes	NCT01569295	32–83, mean: 63	76	70 (16.8%)	137 (32.9%)

MC: multicenter; DB: double-blind; OL: open-label.

Qualität der Studien:

(B)

	Zeleneitz 2017	Jones 2017	Furman 2014	Chanani-Khan 2015	Byrd 2014	
+			+	+		Random sequence generation (selection bias)
+			+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
			+	+		Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
					+	Other bias

Figure 1. (A) Flowcharts presenting the pipeline of the search and data extraction. Five databases were reviewed separately for both regimens, and a total of five clinical trials were found to be eligible for analysis. Those were provided with a corresponding ClinicalTrials.gov identifier and acronym if available. HTA: health technology assessment. (B) Quality assessment of selected clinical trials. The plus signs indicate low risk of bias while empty spaces show unclear risk.

Studienergebnisse:

- Our study demonstrated that BCR pathway inhibitors significantly prolonged progression-free survival (PFS; pooled HR= 0.24; 95% CI: 0.19–0.30) and overall survival (HR= 0.58; 0.46–0.73) compared with control treatment.
- BCR pathway inhibitors increased the probability of response (RR= 3.54; 95% CI: 1.69–7.41) and decreased the risk of progression (RR= 0.21, 95% CI: 0.13–0.34).
- However, BCR pathway inhibitors increased the risk of grade 3 and 4 adverse events (AEs; RR= 1.25; 95% CI: 1.08–1.44) and serious AEs (RR= 1.32; 95% CI: 1.17–1.50). AEs causing discontinuation (RR= 1.26; 95% CI: 0.88–1.81) or death (RR= 1.06; 95% CI: 0.72–1.57) were not significantly increased.
- Subgroup analysis:
 - In comparison to other treatment modalities, BCR pathway inhibitors were effective regardless of the 17p13.1 deletion status, IGHV gene mutation status, age (older or younger than 65 years old), race (white versus non-white) and gender (female versus male). However, meta-regression showed that ibrutinib had a slight advantage over idelalisib in Caucasians. Specific subgroups presented varied degrees of statistical heterogeneity

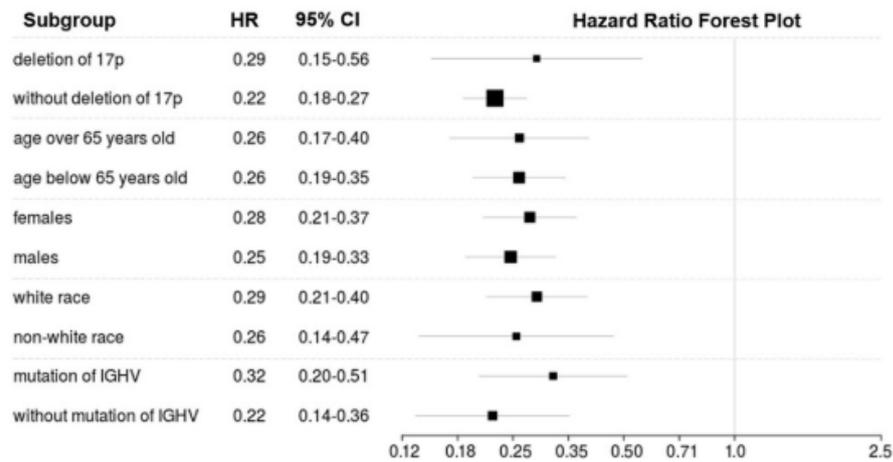


Figure 3. The first plot of random-effect model pooled HRs in the meta-analysis of PFS of clinical subgroups. The application of BCR inhibitors demonstrates significantly improved PFS among all clinical subgroups with no apparent difference between contrary features. Although del17p and mutated IGHV were associated with poorer PFS, the difference was not found to be statistically significant in meta-regression.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ibrutinib and idelalisib, two novel BCR signaling pathway inhibitors, demonstrate better effectiveness against relapsed or refractory CLL than other examined therapeutic regimens. They result in better PFS, OS and response rates, and are characterized by a good safety profile. Although they are bound to a higher risk of serious AE, they do not significantly increase the risk of AEs causing discontinuation or death. Our results show comprehensively that both drugs should be considered as effective components of treatment regimens in patients with refractory/ relapsed CLL/SLL.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer, Network, 2021 [7].

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 1.2022 — September 8, 2021

Zielsetzung/Fragestellung

Management of CLL/SLL.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz [mit aktueller Evidenzrecherche], wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-unklar, ob PatV involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-NCCN Evidence Blocks;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Update.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for CLL/ SLL, an electronic search of the PubMed database was performed
- *Hinweis:* Suchzeitraum und Daum der Suche nicht genannt

LoE/GoR

- All recommendations are category 2A unless otherwise indicated

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

- All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Updates from Version 4.2020
- LL Version mit Evidence Blocks

Unterüberschrift

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^{a,b,c,d}

CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation

FIRST-LINE THERAPY ^e		
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^f ± obinutuzumab (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab (category 1) 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,i} • Chlorambucil + obinutuzumab • Obinutuzumab • High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Ibrutinib^f + obinutuzumab (category 2B) • Chlorambucil (category 3) • Rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^f ± obinutuzumab (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,j} • FCR (fludarabine^k, cyclophosphamide, rituximab)^{l,i} (preferred for patients with IGHV-mutated CLL) • Ibrutinib^f + rituximab (category 2B) • FR (fludarabine^k + rituximab)^{l,m} (category 3) • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 3)

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^e		
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil + rituximab • Duvelisib^f • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)^{f,n} • Bendamustine + rituximab^f (category 2B) • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Dose-dense rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • Duvelisib^f • FCR^{k,l} • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)^{f,n} • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Alemtuzumab^f ± rituximab (category 3) • Bendamustine, rituximab + ibrutinib^f (category 3) • FC (fludarabine, cyclophosphamide)^{k,l} + ofatumumab^q (category 3)

CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation

Chemoimmunotherapy is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY ^e	
Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^f ± obinutuzumab • Ibrutinib^f • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^f ± rituximab • HDMP + rituximab • Obinutuzumab • Zanubrutinib (for patients with contraindication to other BTKi)^{f,n}

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^e	
Preferred regimens <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Venetoclax^{f,g} 	Other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^f ± rituximab • Duvelisib^f • HDMP + rituximab • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Ofatumumab^{q,s} • Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)^{f,n}

^a See references for regimens CSLL-D 5 of 6 and CSLL-D 6 of 6.

^b See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C).

c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be used in patients who have received at least one full dose of a rituximab product by intravenous route.

d Re-challenge with the same monoclonal antibody is not recommended in patients experiencing rare complications (eg, mucocutaneous reactions including paraneoplastic pemphigus, Stevens-Johnson syndrome, lichenoid dermatitis, vesicubullous dermatitis, and toxic epidermal necrolysis). It is unclear whether re-challenge with alternative anti-CD20 antibodies poses the same risk of recurrence.

e An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

f See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors (CSLL-F).

g See Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-G).

h Anti-CD20 monoclonal antibodies include: rituximab, ofatumumab, or obinutuzumab. While ofatumumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use.

i Not recommended for frail patients.

j Data from the CLL10 study confirm the superiority of FCR over bendamustine + rituximab (BR) in younger patients. For patients >65 y, the outcome was similar for both regimens with less myelosuppression and infection for BR. FCR was associated with improved PFS (with a plateau in PFS beyond 10-year follow-up) in patients with mutated IGHV without del(17p)/TP53 mutation (Thompson P, et al. Blood 2016;127:303-309).

k See Discussion for further information on oral fludarabine.

l AIHA should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected.

m Not recommended for CLL with del(11q). Outcomes for CLL with del(11q) are better with chemoimmunotherapy containing an alkylating agent.

n Acalabrutinib or zanubrutinib has not been shown to be effective for ibrutinib-refractory CLL with BTK C481S mutations. Patients with ibrutinib intolerance have been successfully treated with acalabrutinib or zanubrutinib without recurrence of symptoms.

o Indicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by CrCl <60 mL/min, or NCI CTCAE grade ≥3 neutropenia or grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents).

p Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Andritsos L, et al. J Clin Oncol 2008;26:2519-2525; Wendtner C, et al. Leuk Lymphoma 2016;57:1291-1299.

q While ofatumumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use.

r While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Alemtuzumab is less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation. See Treatment and Viral Reactivation (CSLL-C 1 of 4).

s This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm

Referenzen aus Leitlinien

Acalabrutinib ± obinutuzumab

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1278-1291.

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2021; Online ahead of print.

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2020;38:2849-2861.

Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv 2019;3:1553-1562.

Alemtuzumab ± rituximab

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561.

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004;103:3278-3281.

Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer 2010;116:2360-2365.

BR (bendamustine + rituximab)

Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018;103:698-706.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016;17:928-942.

Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.

BR+ ibrutinib

Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019;33:969-980.

Bendamustine + obinutuzumab

Stilgenbauer S, Leblond V, Foa R, et al. Obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with CLL: a subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia* 2018;32:1778-1786.

Bendamustine + ofatumumab

Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol* 2016;91:900-906.

Chlorambucil + obinutuzumab

Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604.

Moreno C, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.

Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

Duvelisib

Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455.

Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.

Daivdas MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103.

FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)

Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-215.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-942.

Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-309.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.

FC (fludarabine, cyclophosphamide) + ofatumumab

Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093.

Fludarabine + rituximab

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349-1355.

HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab or obinutuzumab

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.

Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol* 2003;82:759-765.

Castro JE, Amaya-Chanaga CI, Velez Lujan J, et al. Obinutuzumab (Gazyva) and High-Dose Methylprednisolone (HDMP) Combination for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - a Phase Ib/II Study [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 1730.

Ibrutinib

Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34:787-798.

O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.

Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-176.

Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:1353-1363.

Ibrutinib + rituximab

Shanafelt T, Wang X, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.

Ibrutinib + obinutuzumab

Moreno C, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.

Idelalisib ± rituximab

Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1391-1402.

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.

Lenalidomide

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.

Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

Obinutuzumab

Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;127:79-86.

Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.

Miklos U, Strugov V, Lewerin C, et al. Five-year survival follow-up of a phase III randomised trial comparing ofatumumab versus physicians' choice for bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia: a short report. *Br J Haematol* 2020;189:689-693.

Venetoclax + obinutuzumab

Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

Venetoclax ± rituximab

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1973-1980.

Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711.

Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.

Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-Year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2020;38:4042-4054.

Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx) [abstract]. Blood 2020;136:19-21.

Zanubrutinib

Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 2020; Online ahead of print

Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019;134:851-859.

Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. J Hematol Oncol 2020;13:48.

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2021 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline Questions:

1. What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?

2. What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?

3. What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

The following guidelines apply to adults over 18 years of age.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-keine detaillierten Angaben im Handbuch wird PatV Einbeziehung angestrebt;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu für 3 Personen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-Aktualisierung ohne erneute Literatursuche (siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-generelle Angaben im Handbuch;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert- trifft zu (a formal review of the guideline will be conducted in 2022);

Recherche/Suchzeitraum:

- No formal literature search was conducted for the 2021 update, the update was based on a consensus meeting held in 2021. An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015),

EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

LoE/GoR

- LoE/GoR wurden aus dem Handbuch entnommen finden sich allerdings nicht zu den Empfehlungen dieser Leitlinie.

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> • evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> • small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> • prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> • retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> • studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in May 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, 2017, 2018, 2019 and 2021.

Recommendations

Hinweis: Although CLL and small lymphocytic lymphoma (SLL) are categorized by the WHO as similar entities, the term SLL is used to indicate neoplastic tissue infiltration in lymph nodes, spleen, or other organs associated with a circulating B-lymphocyte count that *does not exceed* $5 \times 10^9/L$.

First-Line Treatment Options:

1. The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
2. Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, indefinite Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors are the preferred treatment choice for these patients.

3. Patients with unmutated IgHV have inferior outcomes compared to patients with mutated IgHV when treated with chemo-immunotherapy (CIT), making novel agents the preferred firstline treatment for these patients. Given the lack of head-to-head comparison of indefinite BTKi over venetoclax-obinutuzumab (VO) in this population, we favour finite therapy with VO for reasons of cost. Given the lack of data in young, fit patients with VO and the overall survival (OS) advantage with BTKi compared to CIT, younger (< 70 years), fit patients with unmutated IGVH should receive BTKi monotherapy as firstline treatment. Patients in whom VO therapy cannot be safely administered (ex. those who reside a long distance from a regional or tertiary cancer centre where TLS monitoring can be performed) should receive BTKi inhibitor therapy.

4. Patients with mutated IgHV can experience lengthy remissions with many different therapies. In fit (ie. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ≤ 6) patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) may lead to very durable (possibly indefinite) remissions and is, thus, recommended. VO is the preferred regimen for patients who are not appropriate for FCR. Other chemo-immunotherapy regimens have demonstrated efficacy in older or less fit patients including bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob) and remain as options for patients with good risk CLL who are not appropriate for VO.

Second and Subsequent Line Treatment Options:

1. Venetoclax in combination with rituximab with a fixed 2 year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL (after prior CIT) and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy.

2. BTKi monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another high effective option for secondline therapy.

3. Second generation BTK inhibitors (acalabrutinib, zanubrutinib) have improved tolerability and lower risk of cardiac and bleeding toxicities compared to 1st generation (ibrutinib) and are thus the preferred choice for new start of BTKi. There is no data currently to support switching patients from ibrutinib to second generation BTKi in patients with good disease control and acceptable tolerability.

4. Venetoclax, a BCL2-inhibitor, as indefinite monotherapy, has demonstrated efficacy in patients who fail or are intolerant to BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab). Patients who progress on BTKi have a poor prognosis and should receive indefinite venetoclax therapy and/or contemplation of clinical trials and/or allo HSCT if appropriate. Patients who discontinue BTKi for reasons of intolerance after good disease control should wait to be re-treated at the time of achieving iwCLL treatment criteria and can consider VR or an alternate BTKi.

5. Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious toxicity and is rarely used in Alberta.

6. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have failed all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT but it is no longer standard of care for relapsed/refractory CLL.

7. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to novel agents; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients

who have had ≥ 3 prior lines of therapy, those who have confirmed progression on BTKi and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Follow-up and Supportive Care:

1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR), bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.
2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

AWMF, 2018 [5] und Leitlinienreport [6].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche: 2017

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009). Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß), • rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie), • Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht, • Massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie, • Massive (> 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, • Progrediente Lymphozytose mit > 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von > 30G/L.
	Konsens

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie <i>soll</i> basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.
GRADE	Bauer 2012, Geisler 2014, Skoetz 2012 [89-91]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollen</i> , sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Konsens

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollte</i> , sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Burger 2014, Burger 2015, Byrd 2015, O'Brien 2016 [94-97]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten <i>sollte</i> mit der watch & wait Strategie fortgefahren werden.
GRADE	Bergmann 2013, Schweighofer 2013 [119, 120]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie: Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in

einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie soll einer Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Bauer 2012 [90]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens
6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie kann die Primärtherapie wiederholt werden.
	Starker Konsens
6.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ zur Chemoimmuntherapie kann eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.
	Starker Konsens
6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, O'Brien 2016, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [96, 162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv oder einer refraktären Erkrankung ohne Deletion-17p oder TP53-Mutation sollte eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Therapie mit einer Idelalisib-basierten Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) angeboten werden.
	Starker Konsens

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv/refraktärer Erkrankung und Nachweis einer Deletion-17p oder TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib, eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab oder mit einer anderen neuen Substanz z. B. Venetoclax, dem Patienten angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
Nicht berichtet	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Progress im Rezidiv unter einem Kinaseinhibitor (Ibrutinib/Idelalisib) sollte bei fortbestehender Therapieindikation eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann auch die Therapieumstellung auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor angeboten werden.
	Starker Konsens

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder TP53-Mutation) erfüllt, sollte unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
	Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8 Stammzelltransplantation.
	Starker Konsens
6.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax <i>soll</i> erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.
	Starker Konsens

Therapie bei älteren/komorbiden Patienten

6.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle einer refraktären/rezidierten CLL-Erkrankung bei älteren/komorbiden Patienten <i>soll</i> unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika (Deletion-17p/TP53-Mutation) der progressionsfreien Zeit sowie Art der Vortherapien eine Chemoimmuntherapie, eine Antikörper-Monotherapie, eine Therapie mit Idelalisib zusammen mit Rituximab bzw. Ofatumumab oder eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden.
	Starker Konsens

6.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich zu den bereits benannten Therapieoptionen <i>kann</i> je nach Art und Schwere der Komorbidität auch eine Antikörper-Monotherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

6.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Wahl des Kinaseinhibitors <i>sollen</i> die Begleiterkrankungen und die Komedikation berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei refraktären Krankheitsverläufen bei genetisch definierter Hochrisiko-Erkrankung einer CLL sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen unter Ibrutinib oder Idelalisib (mit Rituximab oder Ofatumumab) in der Rezidivsituation sollte (erst nach einem erneuten Salvage-Versuch) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit responsiver CLL sollte intensitäts-reduziert durchgeführt werden.
	Starker Konsens

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.
	Starker Konsens

8.5.	Konsensbasiertes Statement
EK	Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen. Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid) bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.
	Starker Konsens

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein HLA-identischer Geschwisterspender sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l sollte eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low	Ranaani 2008: [382] Infektionen
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens
11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. Idelalisib, Alemtuzumab) sollen sorgfältig eingehalten werden
	Starker Konsens
11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

(...)

García-Marco J. et al., 2017 [4].

GELLC

Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia

Zielsetzung/Fragestellung

Update of the previous version published in 2013, mainly focusing on novel treatment strategies that have been developed over last 5 years, namely B-cell receptor inhibitors (ibrutinib and idelalisib), anti-CD20 monoclonal antibodies (ofatumumab and obinutuzumab), and Bcl-2 inhibitors (venetoclax).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium nicht ausreichend dargestellt (A group of experts from the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Group-keine PatV);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-beschrieben aber nicht dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Update LL aus 2013.

Recherche/Suchzeitraum:

- studies published in the MED-LINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015)
- 2010 to 2016 (January).

LoE/GoR

Table 1
Levels of evidence and degrees of recommendation.

Levels of evidence	
Level 1a	Meta-analysis of well-designed, randomized, controlled clinical trials
Level 2b	At least one randomized controlled trial
Level 2a	At least one well-designed randomized controlled trial
Level 2b	At least one non-fully experimental, well-designed study, such as cohort studies
Level 3	Well-designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
Level 4	Documents or opinions of expert committees or clinical experiences from prestigious authorities or case series studies
Degrees of recommendation	
Category 1	Available evidence is high quality evidence and there is consensus among experts
Category 2A	Available evidence is moderate quality evidence and there is consensus among experts
Category 2B	Available evidence is moderate quality evidence and there is no unanimous consensus among experts
Category 3	Available evidence is of any degree and there is no consensus among experts

Sonstige methodische Hinweise

- This document is an update of the guidelines published in 2013
- In those areas where no scientific evidence was reported, the group of experts provided consensus recommendations based on their clinical experiences.

Empfehlungen

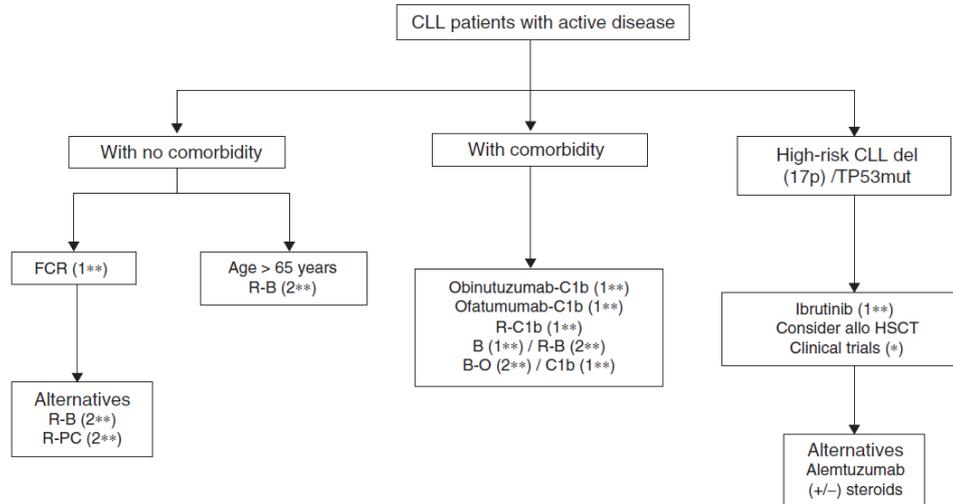


Fig. 1. Algorithm for first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; Clb: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.

*Expert group recommendation. ** Level of evidence (the level is shown in brackets).

First-line therapy for CLL

Treatment of the patient without comorbidity, that is, with adequate physiological functional capacity

The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (**level of evidence 1b**).^{16,17} However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results.¹⁸ In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b).¹⁹ It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population.²⁰⁻²²

Before initiating treatment, the following parameters should be taken into account: creatinine clearance (the use of purine analogs in patients with a creatinine clearance below 50 ml/min is discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

Treatment of patients with moderate or severe comorbidities

These patients are not usually candidates for treatment with purine analogs. The currently recommended treatment options are combinations of RB, bendamustine-ofatumumab, bendamustine in monotherapy and Clb in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody such as obinutuzumab, ofatumumab or rituximab (**level of evidence 1 and 2**) (Fig. 1). In patients with severe comorbidities (fragile patient), the goal should be to control symptoms and provide the best possible quality of life. Symptomatic treatments include Clb, cyclophosphamide or corticosteroids. Recently, Clb combined with an anti-CD20 monoclonal antibody is recommended in fragile patients with no TP53 deletion/mutation.

(level of evidence 1b).^{23,24} Very old patients or patients with very compromised functional status to whom the administration of monoclonal antibodies may be questionable may continue to benefit from Clbmonotherapy (**2B category recommendation**).¹⁸ In any other case symptomatic supportive treatment is recommended.

Patients at very high biological risk

Patients at very high biological risk are those with del(17p) or TP53mut (**level of evidence 1a**). Ibrutinib is commonly accepted as first-line therapy in patients with del(17p) or TP53mut (**level of evidence 1b**).^{26,27} Starting treatment with ibrutinib has been observed to be associated with peripheral lymphocytosis, which produces a peak at approximately day 30 and then progressively drops. This finding is not understood as a suboptimal response or lack of response to treatment, but as a side effect that does not affect PFS.^{27,28} It has also been observed that the 2 most important adverse prognostic factors in patients with del(17p) treated with ibrutinib are the complex karyotype and the presence of bulky adenopathies.²⁹⁻³¹ On the other hand, Gilead Sciences SL, in agreement with the European Medicines Agency, recommends using first-line therapy with idelalisib in combination with rituximab in adult patients with CLL and del(17p)/TP53mut who are not suitable to receive any other treatment.³² However, the use of idelalisib in combination with rituximab is recommended in CLL patients who have received at least one previous treatment line, regardless of TP53 status.²⁸ In this case, the following additional measures should be included: administration of anti-infective prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*, clinical evaluation and periodic testing for the detection of cytomegalovirus (CMV) infections, and analysis of overall neutrophil count during the first 6 months of treatment with idelalisib and weekly in patients with a neutrophil count <1000 mm⁻³. In patients where BCR inhibitors are contraindicated, first-line therapy with steroid-associated alemtuzumab is recommended if accompanied by bulky nodal masses (level of evidence 2b, grade 2B recommendation).^{33,34} With other therapeutic regimens, such as R-CHOP, FCR or cyclophosphamide-fludarabine-alemtuzumab-rituximab, some degree of response may be obtained, but in a lower percentage and of a transient nature.

Treatment of refractory and relapsed patients

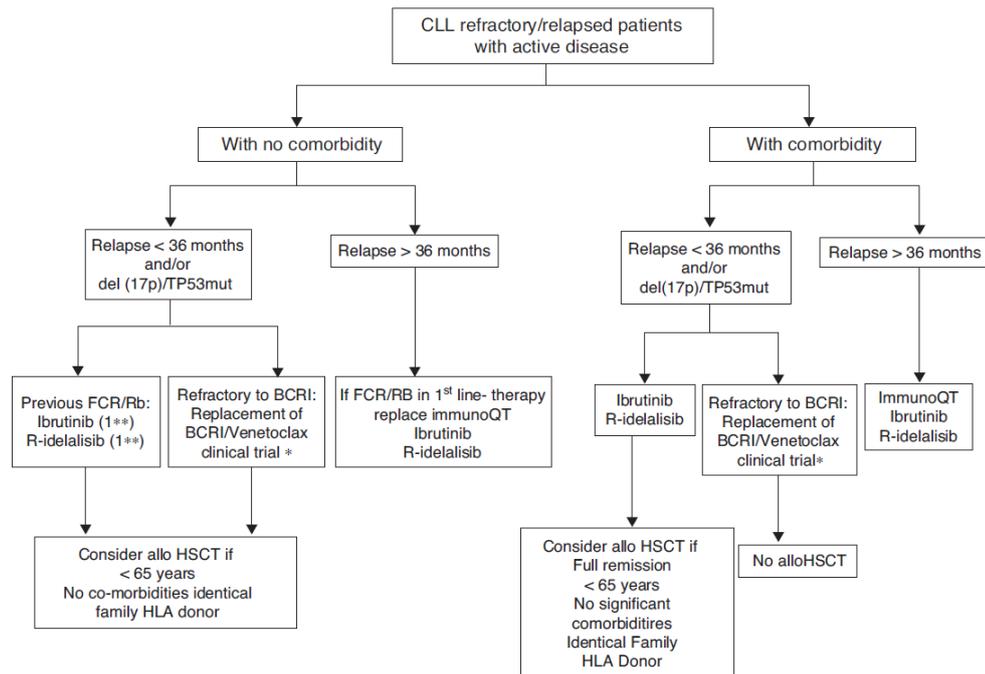


Fig. 2. Algorithm for the treatment of refractory and relapsed patients.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR: fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; HLA: human leukocyte antigens; BCRi: B-cell receptor inhibitors; ImmunoQT: immunochemotherapy; CLL: chronic lymphocytic leukemia; R: rituximab; RB: rituximab-bendamustine.

*Expert group recommendation. ** Level of evidence (the level is shown in brackets).

In accordance with iwCLL criteria, refractoriness is defined as the lack of response to treatment or disease progression within 6 months following the last therapy received. In the choice of treatment of these patients, associated comorbidity and presence of del(17p) or TP53mut (**level of evidence 2**) should be taken into account:³⁵ Patients without comorbidity: the recommendation is to obtain the best possible clinical response and to consider the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), depending on the risk factors of the patient.²⁵ Treatment with ibrutinib or rituximab-idelalisib is recommended in refractory patients (purine analogs, bendamustine), regardless of the occurrence of del(17p)/TP53mut (**level of evidence 1b**).^{27,28} Administering venetoclax or acalabrutinib should be evaluated in patients refractory to ibrutinib/rituximab-idelalisib (**level of evidence 2a**).^{36,37} When BCR or Bcl-2 inhibitors are contraindicated, the most accepted treatment is alemtuzumab alone or in combination (with steroids, for example) (**level of evidence 2b**).^{31,37} The therapeutic objective for patients with comorbidities is to control the symptomatology and maintain an optimal quality of life. The treatment of choice is ibrutinib or rituximab-idelalisib. Alemtuzumab, with or without corticosteroids, can be used in specific situations, although with caution given the risk of toxicity (infections).

In agreement with the iwCLL criteria, treatment after relapse should only be initiated in patients with significant progression criteria.⁵ Many patients in clinically non-significant progression can be monitored without initiating treatment for a long time. In relapsed patients, it is important to consider the degree of response achieved and the time elapsed since the completion of the last treatment. The most recommended treatment options for patients without comorbidities are RB and FCR. RB treatment is recommended in patients without del(17p) or TP53mut and relapse beyond 36 months of first-line treatment with FCR. In those patients who did not receive first-line FCR, this treatment could be administered as a rescue regimen in the first relapse (**level of evidence 1b**) (Fig. 2).³⁸ In the case of early relapse (<12 months after immunochemotherapy) rescue therapy with BCR inhibitors (ibrutinib, rituximab-idelalisib) and consolidation with allo-HSCT is recommended. We should note that retreatment with fludarabine-based regimens causes bone marrow toxicity problems.

The most frequent recommendations for patients with comorbidities are rituximab-C1b and RB. Other options, such as ibrutinib rituximab-idelalisib, should be considered in patients with del(17p)/TP53mut. Recently, the European Society for Medical Oncology has recommended to repeat first-line therapy in those patients who have relapsed or progressed at least 24–36 months after immunochemotherapy, regardless of their comorbidity and without the presence of del(17p)/MutTP53 (**level of evidence 3**).^{39,40} However, our consensus group has agreed that under this situation the recommendation should include replacing by a second-line therapy, such as ibrutinib, rituximab-idelalisib and Bcl-2 antagonists (**level of evidence 3**).^{27,28} In addition, when patients fail to respond or the disease progresses with a BCR inhibitor, this inhibitor may be replaced by alternative BCR inhibitors (ibrutinib to rituximab-idelalisib or vice versa, acalabrutinib) or Bcl-2 antagonist (venetoclax), if appropriate, (**level of evidence 2a, grade 2B recommendation; consensus recommendation based on clinical experience following use of AbbVie, Janssen, and Gilead research drug access programs**).

Hematopoietic stem cell transplantation

The use of autologous transplantation (auto-HSCT) should be individualized. The ideal candidate is the patient with poor prognosis, without a donor of identical, family or nonrelated human leukocyte antigens (HLA), (**level of evidence 3**). By auto-HSCT, the PFS can be extended, although it has no effect on the OS.⁴¹ The current indication for allo-HSCT includes patients at high-risk CLL (del[17p]/TP53mut) who have obtained clinical response after receiving first-line or relapsed BCR inhibitors (ibrutinib, idelalisib) (Fig. 2). Patients below 65 years old, with an identical HLA family donor and presence of del(17p)/TP53mut should be offered allo-HSCT in the first clinical response to new drugs and evaluating the pros and cons of the procedure (age, associated comorbidities, adverse allo-HSCT factors, such as availability of donor type). In turn, patients should consider allo-HSCT after rescue therapy with any other BCR inhibitor or venetoclax. Younger patients with refractoriness or early relapse to first-line immunochemotherapy (including purine analogs) should be treated with BCR inhibitors and should be offered allo-HSCT depending on the degree of clinical response, adverse factors of allo-HSCT and patient preferences (**level of evidence 3**).⁴² On the contrary, patients with high-risk, advanced, co-morbidities, and non-HLA-identical family donors should be treated with new drugs (ibrutinib, idelalisib) until relapse. Then, allo-HSCT should be evaluated after response to rescue therapy with any alternative BCR inhibitor or venetoclax.

Referenzen aus Leitlinien

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015 [accessed 2016]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
2. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al, March, [accessed 2016]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009> Oxford centre for evidence-based medicine – levels of evidence; 2009.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. NCCN categories of evidence and consensus; 2016 [accessed 2016]. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp
4. García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, Ríos Herranz E, Sastre Moral JL, Terol Casterá MJ, et al. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc). 2013;141:175.e1–8.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111:5446–56.
6. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2011;365:2497–506.

7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Genemutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123:3247–54.
8. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, Cazorla M, Navarro A, Beà S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013;27:1100–6.
9. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152:714–26.
10. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:171–8.
11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198–206.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–34.
13. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17:779–90.
14. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013;27:142–9.
15. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:980–8.
16. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29:1349–55.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1; 2016 [accessed 2016]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928–42.
20. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, de Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126:1921–4.
21. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208–15.
22. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
24. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83.
25. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841–9.
26. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
27. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–23.
28. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Ido-lalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
29. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123:1810–7.

30. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121:3612–21.
31. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum K, Fox CP, et al. Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. In: American Society of Hematology. 57th Annual Meeting & Exposition. 2015 (Poster).
32. European Medicines Agency. Zydelig. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferralprac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [accessed 2016].
33. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
34. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–81.
35. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2223–9.
36. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311–22.
37. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acal-abrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323–32.
38. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65.
39. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al., ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:78–84.
40. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015;100:1451–9.
41. Dreger P, Döhner H, McClanahan F, Busch R, Ritgen M, Greinix H, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood*. 2012;119:4851–9.
42. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 15.12.2021

#	Suchfrage
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
#2	(cll OR sll):ti,ab,kw
#3	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
#4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
#5	(leu*mia*):ti,ab,kw
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
#8	((("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
#9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small-cell")):ti,ab,kw
#10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#10 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to Dec 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab]

#	Suchfrage
	<p>AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))</p>
12	((#11) AND ("2016/12/01"[CDAT] : "3000"[CDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cII[tiab] OR sII[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]

#	Suchfrage
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	((#12) AND ("2016/12/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.12.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 07.2021. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2021. [Zugriff: 15.12.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 7). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al.** Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(5):737.
3. **Dauids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, et al.** Comparative efficacy of acalabrutinib in frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2020;42(10):1955-1974.e1915.
4. **García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017;148(8):381.e381-381.e389.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 12.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLm_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; Evidence Blocks; Version 01.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 15.12.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology;). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf.
8. **Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdżewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018;59(5):1084-1094.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-433

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL)

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Der Standard der Therapie von Patient*innen mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) hat sich in den letzten Jahren verändert. Bei Behandlungsbedürftigkeit wird die Wahl der systemischen Therapie bestimmt von

- Allgemeinzustand der Patient*innen und Komorbidität einschl. Medikation
- Biologie der CLL
- Patientenwunsch

Empfohlene und in der Versorgung eingesetzte Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen sind

- BTK-Inhibitoren +/- Anti-CD20 Antikörper
- Venetoclax + Obinutuzumab
- Chemotherapie +/- Anti-CD20 Antikörper

Eigene Leitlinien für das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) gibt es nicht. Patient*innen mit dieser Diagnose werden analog zu den Empfehlungen bei der CLL behandelt.

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)

Stand des Wissens

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) voraus [3].

Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Die aktuelle Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Kontaktdaten

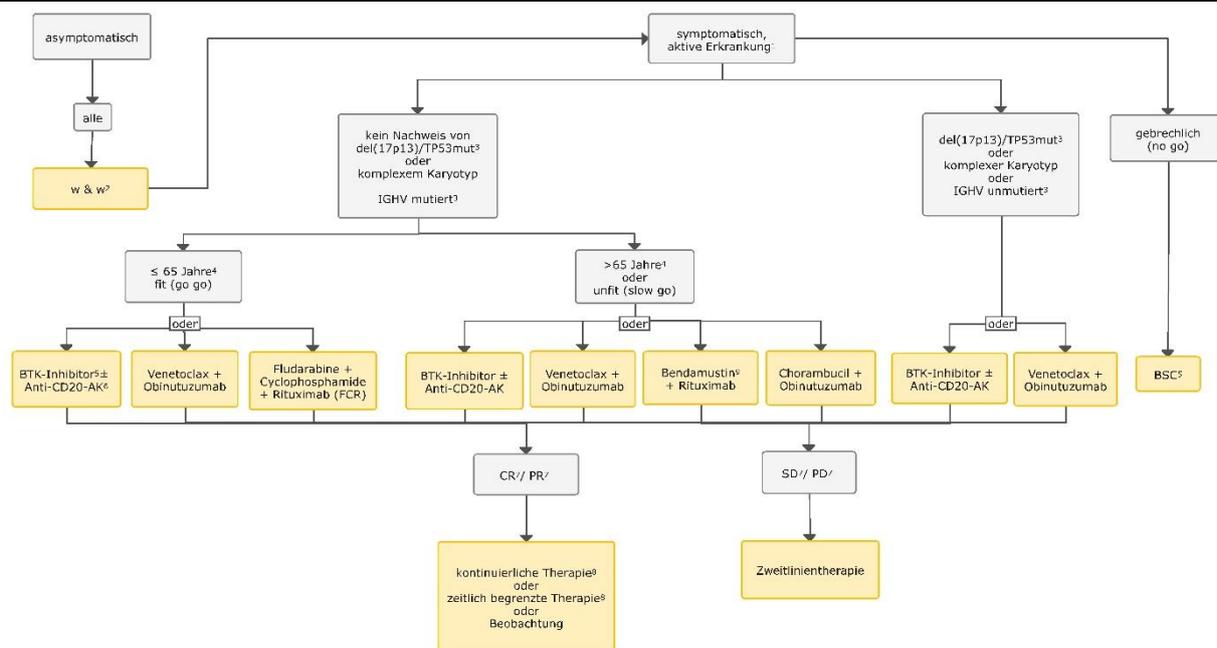
Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligem lymphozytischen Lymphon (SLL)

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]



¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018; ² w & w – abwartendes Verhalten; ³ zur Methodik siehe Leitlinie; ⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ibru±Obi – Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; ⁶ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; ⁸ kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; ⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL)

In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter.

Patient*innen ohne genetische Risikofaktoren

Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich aktuell. Als genetische Risikofaktoren werden derzeit angesehen:

- del(17p13) bzw. TP53-Mutation
- komplexer Karyotyp
- IGHV unmutiert

Für körperlich fitte Patient*innen (z.B. CIRS <6), ohne genetische CLL-Risikofaktoren, mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität können die aktuellen Daten folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Ibrutinib/Rituximab führte in der E1912-Studie gegenüber Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) bei Patient*innen ≤ 70 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio (HR) 0,352) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,168) [5]. Ibrutinib wurde in dieser Studie als Dauertherapie bis zum Krankheitsprogress gegeben. Die Subgruppenanalyse zeigte den Vorteil zugunsten von Ibrutinib/Rituximab insbesondere für Patient*innen mit unmutiertem IGHV-Status, so dass hier primär eine BTKI-basierte Therapie empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patient*innen gewünscht werden oder der Patient für BTKI ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, evtl. schwere Herzinsuffizienz) stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patient*innen mit mutiertem IGHV-Status [6, 7]. Die aktuelle Auswertung der FLAIR-Studie aus Großbritannien bestätigt diese Empfehlung [8].
- Ibrutinib führte in der ALLIANCE-Studie gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) bei Patient*innen ≥ 65 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [9, 10]. Basierend auf den Ergebnissen der CLL10-Studie der DCLLSG, die BR im randomisierten Vergleich zu FCR in der Erstlinientherapie untersucht hat [9], wurde BR bisher aufgrund seines günstigeren Toxizitätsprofils gegenüber FCR bei fitten Patient*innen jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen. BR kann auch bei jüngeren Patient*innen eine Alternative zu FCR sein [10]. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patient*innen gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt BR eine wirksame

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)
<p>Therapiealternative dar, insbesondere für Patient*innen mit mutiertem IGHV-Status. Die aktuelle Auswertung der FLAIR-Studie aus Großbritannien bestätigt diese Empfehlung [11].</p> <ul style="list-style-type: none">- In der ALLIANCE-Studie zeigte die Kombination von Ibrutinib und Rituximab keinen Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib als Monotherapie, im Analogieschluss auch für jüngere fitte Patient*innen, empfohlen.- Ibrutinib/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patient*innen <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patient*innen und bei Patient*innen mit Komorbidität. Die EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patient*innen, dem entspricht unsere Empfehlung.- Acalabrutinib/Obinutuzumab: Die Zulassung erfolgte auf der Basis von Daten einer randomisierten Studie bei älteren Patient*innen und bei Patient*innen mit Komorbidität. In dieser Studie wies die Kombination aus Acalabrutinib und Obinutuzumab in einer post hoc Analyse einen PFS-Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Acalabrutinib auf. Die geplante EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patient*innen, dem entspricht unsere Empfehlung.- Venetoclax/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patient*innen <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patient*innen und bei Patient*innen mit Komorbidität.- In einer aktuellen, ersten Auswertung der GAIA/CLL13-Studie zum Vergleich der Kombinationen von Anti-CD20 AK, Venetoclax und Ibrutinib gegenüber dem bisherigen Chemotherapie-Standard ergeben sich Hinweise, dass die zeitlich begrenzte Therapie mit Obinutuzumab / Venetoclax bzw. Obinutuzumab / Venetoclax / Ibrutinib zu höheren Raten von Minimal Residual Disease (MRD) unterhalb der Nachweisgrenze führt [11]. Da neben der besseren Krankheitskontrolle auch die Verträglichkeit der gezielten Therapie einen Vorteil gegenüber der Chemoimmuntherapie zeigt, kann auch bei jungen / fitten Patient*innen von einem deutlichen Nutzen der Obinutuzumab / Venetoclax Therapie gegenüber Chemoimmuntherapie ausgegangen werden kann. <p>Auch für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität (z.B. CIRS ≥ 6) stehen therapeutisch mit Ibrutinib, Aclabrutinib, Venetoclax, Chlorambucil bzw. Bendamustin/anti-CD20 Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab) mehrere Optionen zur Verfügung. Die aktuellen Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-2-Studie bei Patient*innen ≥ 65 Jahre und Komorbidität gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) als auch des

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)
<p>Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 vs 35%) [13].</p> <ul style="list-style-type: none">- Ibrutinib/Obinutuzumab führten in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [13], nicht der Gesamtüberlebenszeit. Ibrutinib war dabei im Unterschied zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom IGHV-Status wirksam, so dass insbesondere bei Patient*innen mit dem prognostisch ungünstigen, unmutierten IGHV-Status die Erstlinientherapie mit Ibrutinib empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens der Patient*innen gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt die Chemoimmuntherapie eine wirksame Therapiealternative insbesondere für Patient*innen mit mutiertem IGHV-Status dar. Die Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib als Monotherapie anstelle der Kombination Ibrutinib/Obinutuzumab basiert auf der hohen Wirksamkeit der Einzelsubstanz, in Analogie zur Therapie bei fitten Patient*innen [8]. In Einzelfällen (u.a. hohe Tumorlast) kann Obinutuzumab zusätzlich zu Ibrutinib über 6 Monate (entsprechend der Zulassung) angewendet werden.- Acalabrutinib führt in der ELEVATE-TN Studie gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patient*innen ≥ 65 Jahre oder bei Patient*innen < 65 Jahre mit Komorbidität zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,20), nicht aber der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [15]. Auch die Kombination Acalabrutinib/Obinutuzumab führt gegenüber zur Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,10). Die Ansprechraten waren unter Acalabrutinib/Obinutuzumab signifikant höher als unter Acalabrutinib-Monotherapie (94 vs 79%, $p < 0,0001$), eine post hoc Analyse zeigte einen Vorteil der Kombination mit Blick auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben. Obwohl die ELEVATE-TN-Studie nur ältere/ komorbide Patient*innen eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch für jüngere/ fitte Patient*innen als Therapieoption empfohlen.- Die zeitlich befristete Kombinationstherapie bestehend aus dem BCL2-Inhibitor Venetoclax (12 Monate) plus Obinutuzumab (6 Monate) erwies sich im Rahmen der CLL14-Studie bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen gegenüber einer Chemoimmuntherapie auf der Basis von Chlorambucil/Obinutuzumab (Hazard Ratio 0.35; Median nicht erreicht) [16]. Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus und einer TP53-Aberration. Nach einer relativ kurzen Beobachtungszeit (median 28,1 Monate) zeigte sich im Vergleich der beiden Therapiearme kein Unterschied im Gesamtüberleben bei kurzer Nachbeobachtung. Insgesamt stellt die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab eine sehr wirksame, aber zugleich auch zeitlich befristete Therapieoption in der Erstlinientherapie dar. Obwohl die CLL14-Studie nur ältere/ komorbide

<p>Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)</p>
<p>Patient*innen eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch entsprechend der Zulassung zusätzlich für jüngere/ fitte Patient*innen als Therapieoption (alternativ zu Ibrutinib bzw. FCR/BR) empfohlen. Die ersten Daten aus der CLL13-Studie unterstützen diese Anwendung.</p> <ul style="list-style-type: none">- Bei der Immunchemotherapie älterer Patient*innen mit Komorbidität führt die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab in der CLL-11-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zu einer Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen sowie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39; Median 11,5 Monate [17]), nach längerer Nachbeobachtungszeit auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,76; Median nicht erreicht [18]).- Ebenfalls bei der Immunchemotherapie führt die Kombination Bendamustin/Rituximab in der MABLE-Studie gegenüber Chlorambucil/Rituximab zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 9,7 Monate), nicht des Gesamtüberlebens [19]. <p>Zusammengefasst sollten komorbide Patient*innen präferentiell eine Primärtherapie mit einem BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib), die als orale Dauertherapie zu applizieren ist, oder alternativ mit Venetoclax/Obinutuzumab (über insgesamt 12 Monate) erhalten. Als Alternative stehen bei Patient*innen mit mutiertem IGHV-Status und ohne 17p Deletion / TP53 Mutation oder bei Patient*innen, die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind, mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70mg/m², Tag 1+2) alternative Therapieformen zur Verfügung.</p> <p>Als Standard orientieren sich die Dosierungen aller Therapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patient*innen kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuelle Sensitivität. Bei den komorbiden Patient*innen, vor allem bei Patient*innen mit umfangreicher Komedikation, ist auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen durch die neuen Arzneimittel zu beachten.</p> <p>Für Patient*innen in sehr schlechtem Allgemeinzustand und kurzer Lebenserwartung aufgrund von Komorbidität steht die supportive Therapie an erster Stelle. Wenn der schlechte Allgemeinzustand wesentlich durch die CLL bedingt ist, ist auch der Einsatz antineoplastisch wirksamer Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin, BTK-Inhibitoren, Venetoclax oder Anti-CD20 Antikörpern sinnvoll.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht</p>

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)

vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischem Lymphon (SLL)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in den obigen Ausführungen mit Differenzierung, Allgemeinzustand der Patient*innen, Komorbidität einschl. Medikation sowie Biologie der CLL ausführlich dargestellt.

Literatur / Referenzen

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 378:1107-1120, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976
4. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
5. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 381:431-443, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al.: First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. Lancet 376:1164-1174, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood 123:3247-3254, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150
8. Flair
9. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al., Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 379:2517-2528, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836
10. Aktualisierung ASH 2021
11. Eichhorst BF, Fink AM, Bahlo J, et al.: First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and

Kontakt Daten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphon (SLL)
<p>rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet Oncol</i> 17:928-942, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1</p> <p>12. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.: Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 30:3209-3216, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2688</p> <p>13. Eichhorst B, Niemann C, Kater AP et al.: A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RvE, GvE, GIVe) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial. <i>ASH Abstract</i> 71, <i>Blood</i> 138 Suppl 1:183, 2021. DOI: https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper146161.html</p> <p>14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 373:2425-2437, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388</p> <p>15. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 20:43-56, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.</p> <p>16. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 395:1278-1291, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2</p> <p>17. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al.: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> 380:2225-2236, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281</p> <p>18. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> 370:1101-1110, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984</p> <p>19. Goede V, Fischer K, Dyer MJS et al.: Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. Final survival analysis of the CLL11 study. <i>EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151</i>, 2018. https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3</p>

<p>Kontakt Daten <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ nicht vorbehandeltem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL)</p>
<p>20. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al.: Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. <i>Haematologica</i> 103:698-706, 2018. DOI: 10.3324/haematol.2017.170480</p>