



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):

Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische
lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit
Venetoclax)

Vom 20. Juli 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren.....	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49

5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	49
5.2	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	76
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	89
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	98
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	103
5.6	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	117
5.7	Stellungnahme der DGHO.....	121
D.	Anlagen	141
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	141
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	158

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 Ibrutinib (Imbruvica) wurde am 1. November 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Ibrutinib in dem Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 5. Mai 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben.

Am 2. August 2022 hat Ibrutinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten

mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie wird 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.

Das Bündelungsverfahren wurde auf Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmers vom 16. Dezember 2022, dass das weitere geplante neue Anwendungsgebiet bei der EMA zurückgezogen wurde, beendet. Der pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Dezember 2022 gemäß § 11 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt des Schreibens, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Die Nutzenbewertung von Ibrutinib in dem Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie beginnt somit am 1. Februar 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Januar 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA i. V. m. Ziffer 3 des Beschlusses vom 5. Mai 2023 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Ibrutinib), wonach, soweit keine weitere Zulassung eines Anwendungsgebietes innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt wird, die Nutzenbewertungen innerhalb von vier Wochen nach Aufforderung durch den G-BA beginnt, zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 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 Ibrutinib 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 Ibrutinib 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 Ibrutinib (Imbruvica) gemäß Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):

Imbruvica in Kombination mit Venetoclax ist indiziert 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 Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax:

- 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 Ibrutinib gemäß Zulassung die Zytostatika Bendamustin, Chlorambucil und Fludarabin; die B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren Zanubrutinib, Acalabrutinib 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 Patientinnen und 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)
 - Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)
- 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 Stellungnahme der 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 neben Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab, für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab sowie für den BTK-Inhibitor Zanubrutinib als Monotherapie.

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).

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.

Für Zanubrutinib wurde für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt (Beschluss vom 15. Juni 2023).

Aus den vorliegenden Leitlinien gehen für Zanubrutinib keine einheitlichen Empfehlungen hervor. Der klinische Stellenwert von Zanubrutinib lässt sich nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht abschließend beurteilen. Zanubrutinib 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 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 unmutierte 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 Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie GLOW vorgelegt.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine seit April 2018 laufende, offene, multizentrische randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in welcher Ibrutinib + Venetoclax mit Chlorambucil + Obinutuzumab verglichen wurde.

Die Studie wird in 67 Studienzentren in Europa, Asien und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL / kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL) ohne Vorliegen einer Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder einer Mutation des Tumorproteins p53 (TP53-Mutation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-Leukemia(IWCLL)-Kriterien (Stand 2008) behandlungsbedürftig sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und mussten zudem ≥ 65 Jahre alt sein oder – falls jünger – mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: Vorliegen von Komorbiditäten (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] > 6) und/oder Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel).

Insgesamt wurden 106 Patientinnen und Patienten auf den Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax und 105 Patientinnen und Patienten auf den Vergleichsarm Chlorambucil + Obinutuzumab randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mutationsstatus der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (IGHV) (mutiert vs. unmutiert vs. nicht auswertbar) sowie nach Vorliegen einer Deletion auf Chromosom 11 (11q-Deletion) (ja vs. nein).

Die Anwendung von Ibrutinib + Venetoclax im Interventionsarm sowie Chlorambucil + Obinutuzumab im Vergleichsarm entsprechen den Angaben der Fachinformationen.

Nach Abbruch der Studienmedikationen (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen eingesetzt werden. Patientinnen oder Patienten beider Studienarme konnten nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Ibrutinib wechseln.

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

Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse).
- 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation.

Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.

Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.

Relevante Teilpopulation

In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.

Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).

Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel

Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.

In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie GLOW ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie GLOW dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die Kriterien wurden in der Studie GLOW modifiziert, sodass das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose allein nicht als Krankheitsprogression berücksichtigt wurde.

Unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist das PFS im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab statistisch signifikant verlängert.

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.

Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind für die Interpretation potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, die Krankheitsprogression gemäß Definition in der Studie mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Aus den vorliegenden Daten der Studie GLOW geht nicht hervor, dass das unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verlängerte PFS mit einer Verbesserung der Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) oder Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie GLOW mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der FACIT-Fatigue erhoben.

Für den Endpunkt Diarrhö, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, ergibt sich ein Nachteil für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die anderen Endpunkte ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt werden hinsichtlich der Symptomatik weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax abgeleitet.

Gesundheitszustand

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

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

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Symptomatik sowie des Gesundheitszustands wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Lebensqualität

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

Es zeigt sich für keine der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei allen Teilnehmenden der Studie GLOW traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

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

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax liegen aus der Studie GLOW Ergebnisse im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie GLOW heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt insgesamt eine geringe Präzision der Ergebnisse zu den Endpunkten vor.

In der Gesamtschau wird für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patientinnen und Patienten 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, kein Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt.

- 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) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und für Erwachsene mit genetischen Risikofaktoren legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Imbruvica“ mit dem Wirkstoff Ibrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Imbruvica in Kombination Venetoclax ist indiziert zur 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

Zu Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie GLOW zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab vor.

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

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.

Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt insgesamt eine geringe Präzision der Ergebnisse zu den Endpunkten vor.

In der Gesamtbewertung wird kein Zusatznutzen für Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab festgestellt.

Zu 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).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Juni 2023).

Wie bereits zu dem Beschluss zu Zanubrutinib festgestellt worden war, ist die Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten bezogen auf die Gesamtpopulation aller Erwachsener mit neu diagnostizierter CLL, 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 Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Juli 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib 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

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2023).

Zur Kostendarstellung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wird die in Abschnitt 5.1 der Fachinformation zitierte Studie CLL3011 herangezogen.

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.², Eichhorst, B., et al.³, und Goede, V., et al.⁴ 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/Patientin bzw. 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	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Jahr (Zyklus 1-13) ⁵				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Venetoclax	Zyklus 4 1 x täglich für je 7 Tage in 4 Dosierungsschritten	28	1	28
	Zyklus 5-13 kontinuierlich 1 x täglich	253	1	253
2. Jahr (Zyklus 14-15)				
Ibrutinib	kontinuierlich 1 x täglich	55	1	55
Venetoclax	kontinuierlich 1 x täglich	55	1	55
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib Monotherapie				
Ibrutinib	kontinuierlich,	365	1	365

² 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>

³ 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

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

⁵ Ein Zyklus umfasst 28 Tage.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x täglich			
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab ⁶	<u>Zyklus 1:</u> ⁵ Tag 1 und 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	7
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1, 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 ⁷	6	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1	9
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]⁸				
Fludarabin	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6	3	18
Cyclophosphamid	Tag 1, 2 und 3 eines 28-Tages-Zyklus	6	3	18
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
Bendamustin in Kombination mit Rituximab⁹				
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6	1	6
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab¹⁰				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12

⁶ In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m² an Tag 1, 325 mg/m² an Tag 2)

⁷ Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

⁸ 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

⁹ 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>

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

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

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)¹¹.

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					
1. Jahr (Zyklus 1-13)					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Venetoclax	<u>Zyklus 4</u>				
	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	7,0	14 x 10 mg
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	7,0	7 x 50 mg
	100 mg	100 mg	100 mg	7,0	7 x 100 mg
	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	7,0	14 x 100 mg
	<u>Zyklus 5-13</u>	400 mg	4 x 100 mg	253,0	1012 x 400 mg

¹¹ 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
	400 mg				
2. Jahr (Zyklus 14-15)					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	55,0	55 x 420 mg
Venetoclax	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	55,0	220 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib Monotherapie					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365,0	365 x 420 mg
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab					
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 Tag 2: 325 mg/m ² <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ²	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 95 mg Tag 2: 617,5 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 950 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 1 x 100 mg Tag 2: 2 x 100 mg + 1 x 500 mg <u>Zyklus 2 - 6:</u> 2 x 500 mg	7,0	3 x 100 mg + 11 x 500 mg
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
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
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]					
Fludarabin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	18,0	18 x 50 mg
Cyclophosphamid	250 mg/m ²	475 mg	1 x 500 mg	18,0	18 x 500 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2 - 6</u> Tag 1: 500 mg/m ²	<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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]					
Bendamustin	90 mg/m ²	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 <u>Zyklus 2 – 6:</u> 500 mg/m ²	<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
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12,0	228 x 2 mg
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 375 mg/m ² <u>Zyklus 2 - 6:</u> 500 mg/m ²	<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
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 852,87 €	2,00 €	236,41 €	5 614,46 €
Venetoclax 10 mg	14 FTA	86,95 €	2,00 €	2,99 €	81,96 €
Venetoclax 50 mg	7 FTA	200,46 €	2,00 €	7,48 €	190,98 €
Venetoclax 100 mg	7 FTA	389,63 €	2,00 €	14,96 €	372,67 €
Venetoclax 100 mg	14 FTA	767,97 €	2,00 €	29,93 €	736,04 €
Venetoclax 100 mg	112 FTA	5 926,27 €	2,00 €	239,40 €	5 684,87 €
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: 1. Juli 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 5aSGB 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	7,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	7,0	3,01 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	9,0	64,56 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ¹² (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	6,0	48,42 €

¹² Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	6,0	3,01 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab							
Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	9,0	64,56 €
Paracetamol ¹² (1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	9,0	3,01 €
Dexamethason ¹ ² (5 x 4 mg i.v.)	10 ILO à 4 mg	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €	9,0	72,25 €

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Ibrutinib eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von 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 folgenden 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.

¹² Festbetrag

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib 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 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 i. V. m. Ziffer 3 des Beschlusses vom 5. Mai 2023 über den Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V (Ibrutinib) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Januar 2023 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 Ibrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 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 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023 6. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Juni 2023 5. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss 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)

Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax)

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 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 20. April 2023 (BAnz AT 10.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 1. April 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Ibrutinib

Beschluss vom: 20. Juli 2023

In Kraft getreten am: 20. Juli 2023

BAnz AT 25.08.2023 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Imbruvica in Kombination mit Venetoclax ist indiziert 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:

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab

- 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Nachteil im Endpunkt Diarrhö.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-04) und dem Addendum (A23-54) sofern nicht anders indiziert.

Studie GLOW: Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab

Studiendesign: randomisiert, offen

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist

Herangezogene Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt: 26. Februar 2021 (Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität)
- 3. Datenschnitt: 17. Januar 2022 (Mortalität, Morbidität (Progressionsfreies Überleben), Nebenwirkungen)

Mortalität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	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>	
Gesamtüberleben (3. Datenschnitt: 17.01.2022)					
	23	n. e. 1 (4,3)	24	n. e. [38,73; n. b.] 3 (12,5)	0,34 [0,04; 3,30] p = 0,353

Morbidität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS) (3. Datenschnitt: 17.01.2022)^c					
IRC	23	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (8,7)	24	31,34 [23,95; n. e.] 12 (50)	0,14 ^d [0,03; 0,62] p = 0,0097
INV	23	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (8,7)	24	n. e. [31,08; n. e.] 9 (37,5)	0,20 ^d [0,04; 0,94] p = 0,0416

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^e					
Fatigue	23	5,82 [1,87; 8,67] 13 (56,5)	24	6,26 [2,37; n. b.] 11 (45,8)	1,75 [0,78; 3,92] p = 0,174
Übelkeit und Erbrechen	23	13,83 [5,62; n. b.] 9 (39,1)	24	n. e. [13,86; n. b.] 6 (25,0)	2,17 [0,77; 6,12] p = 0,144
Schmerzen	23	11,30 [3,91; n. b.] 11 (47,8)	24	16,62 [3,94; 27,86] 13 (54,2)	1,11 [0,50; 2,49] p = 0,790
Dyspnoe	23	n. e. [5,82; n. b.] 8 (34,8)	24	13,93 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,79 [0,32; 1,97] p = 0,619
Schlaflosigkeit	23	14,09 [3,75; n. b.] 9 (39,1)	24	31,38 [2,37; n. b.] 10 (41,7)	1,01 [0,41; 2,48] p = 0,988
Appetitverlust	23	10,97 [2,56; n. b.] 10 (43,5)	24	n. e. [6,77; n. b.] 5 (20,8)	2,87 [0,98; 8,40] p = 0,055
Verstopfung	23	n. e. [5,58; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [8,35; n. b.] 5 (20,8)	1,83 [0,58; 5,78] p = 0,301
Diarrhö	23	8,51 [3,78; n. b.] 11 (47,8)	24	n. e. [13,86; n. b.] 5 (20,8)	3,11 [1,07; 9,00] p = 0,037
Symptomatik (FACIT-Fatigue) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^f					
Fatigue	23	n. e. [8,48; n. b.] 6 (26,1)	24	n. e. [20,40; n. b.] 6 (25,0)	1,24 [0,40; 3,86] p = 0,707
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^g					
	23	n. e. [5,82; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [24,18; n. b.] 4 (16,7)	2,56 [0,74; 8,76]

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
					Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
					p = 0,136

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt: 26.02.2021)^h					
globaler Gesundheitsstatus	23	20,50 [8,15; n. b.] 9 (39,1)	24	24,18 [5,58; n. b.] 9 (37,5)	1,18 [0,47; 2,96] p = 0,732
körperliche Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	n. e. [9,72; n. b.] 6 (25,0)	1,52 [0,51; 4,53] p = 0,452
Rollenfunktion	23	14,16 [3,75; n. b.] 11 (47,8)	24	7,24 [2,53; n. b.] 12 (50,0)	0,96 [0,42; 2,18] p = 0,923
emotionale Funktion	23	n. e. [11,27; n. b.] 6 (26,1)	24	18,97 [3,94; n. b.] 12 (50,0)	0,44 [0,16; 1,18] p = 0,103
kognitive Funktion	23	n. e. [3,75; n. b.] 7 (30,4)	24	11,07 [3,71; n. b.] 11 (45,8)	0,68 [0,26; 1,78] p = 0,435
soziale Funktion	23	10,97 [1,94; n. b.] 11 (47,8)	24	20,07 [3,78; n. b.] 12 (50,0)	1,21 [0,53; 2,75] p = 0,650

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	23	0,49 [0,26; 0,99] 23 (100)	24	0,03 [0,03; 0,07] 24 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	23	n. e. [2,79; n.b.] 10 (43,5)	24	n. e. [1,15; n.b.] 7 (29,2)	1,40 [0,53; 3,69] p = 0,500
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	23	3,94 [1,91; 6,01] 17 (73,9)	24	1,53 [0,23; 3,38] 19 (79,2)	0,67 [0,35; 1,32]; p = 0,247
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	23	n. e. 4 (17,4)	24	n. e. 2 (8,3)	0,55 [0,05; 6,07] p = 0,626
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Blutungen (SMQ ⁱ , UE) ^k	23	n. e. 9 (39,1)	24	n. e. 3 (12,5)	3,42 [0,91; 12,88] p = 0,070
Blutungen (SMQ ⁱ , schwere UE) ^l	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 0 (0)	n. b. ^l
Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) ^l	23	n. e. 2 (8,7)	24	n. e. 2 (8,3)	0,57 [0,05; 6,24] p = 0,642
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE) ^l	23	n. e. 3 (13,0)	24	16,89 [6,21; n. b.] 5 (20,8)	0,72 [0,16; 3,27] p = 0,673
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^m				

Endpunkt	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

^a Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (nicht stratifiziert).

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^c Daten aus: schriftlicher Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23. Mai 2023.

^d Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen.

^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um $\geq 7,8$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 52).

^g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^h Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

ⁱ ohne Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen.

^j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

^k Ergebnisse zum 3. Datenschnitt wurden im Rahmen der Stellungnahmen nicht nachgereicht. Da jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt keine Patientinnen und Patienten unter Risiko standen, werden hier die Ergebnisse aus Modul 4 A zum 4. Datenschnitt dargestellt.

^l Der pharmazeutische Unternehmer gibt keine Effektschätzung und keinen p-Wert an, da keine Ereignisse im Vergleichsarm aufgetreten sind.

^m Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende und schwere Infusionsreaktionen werden jedoch in den Gesamtraten der SUE und schweren UE berücksichtigt.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HR = Hazard Ratio; INV = Investigator; IRC = Independent Review Committee; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- 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

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. 3 190 – 3 200 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 Imbruvica (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Juli 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib 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:	
1. Jahr	
Ibrutinib	73 188,50 €
Venetoclax	52 748,51 €
Gesamt:	125 937,01 €
2. Jahr	
Ibrutinib	11 028,40 €
Venetoclax	11 166,71 €
Gesamt:	22 195,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ibrutinib Monotherapie	
Ibrutinib	73 188,50 €
Ibrutinib in Kombination mit Rituximab	
Ibrutinib	73 188,50 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	92 620,14 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	
Ibrutinib	73 188,50 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	92 336,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	139,82 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR]	
Fludarabin	1 892,46 €
Cyclophosphamid	219,48 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	21 543,58 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab	
Bendamustin	6 022,64 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	25 454,28 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab	
Chlorambucil	166,10 €
Rituximab	19 431,64 €
Gesamt:	19 597,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51,43 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab	
Chlorambucil	166,10 €
Obinutuzumab	19 147,84 €
Gesamt:	19 313,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	139,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Juli 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	18	1 800 €
Bendamustin in Kombination mit Rituximab [BR]					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Chlorambucil in Kombination mit Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 4 <u>Zyklus 2 –</u> <u>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 Ibrutinib 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 Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 VerfO vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

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 20. Juli 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.08.2023 B1

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Januar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Ibrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 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 30. Juni 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 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 Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Er



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ibrutinib
- **Handelsname:** Imbruvica
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (CLL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-911)

Modul 1

(PDF 276,92 kB)

Modul 2

(PDF 384,78 kB)

Modul 3A

(PDF 1.023,88 kB)

Modul 4A

(PDF 15,11 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,20 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (Imbruvica):

Imbruvica [...] in Kombination mit [...] Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/919/>

02.05.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Er vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax:

- 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: August 2021

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 02.05.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 547,87 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2023
 - Mündliche Anhörung: 05.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 **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 Ärztegesellschaften 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 **23.05.2023** 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 - Ibrutinib - 2023-02-01-D-911*). 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 05.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 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 Juli 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, E
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.08.2015 \(Verfahren eingestellt\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Juni 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	23.05.2023
Lilly Deutschland GmbH	18.05.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	22.05.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.05.2023
BeiGene Germany GmbH	23.05.2023
DGHO	24.05.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Nejad-Asgari	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Brand-Weiner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Theisen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Dr. Bocuk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Khageh Hosseini	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Lehmann	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Herr Dr. Klee	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
BeiGene Germany GmbH						
Frau Dr. Hülsmans	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Menacher	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Eichhorst	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wendtner	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Schetelig	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.05.2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica® Vorgangsnummer 2023-02-01-D-911
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 02. Mai 2023 zu Ibrutinib (Handelsname Imbruvica®) in Kombination mit Venetoclax für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>In der bewertungsrelevanten Studie GLOW zeigt sich erstmals für eine zeitlich begrenzte Therapie erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab (46 Monate Nachbeobachtungsdauer, HR 0,458 [0,257; 0,818] p = 0,0082) (1).</p> <p>Nachdem in der Studie ECOG1912 (Ibrutinib in Kombination mit Rituximab vs. FCR) erstmals für FCR geeignete Patienten in der CLL-Erstlinienbehandlung ein Überlebensvorteil gezeigt wurde, liegt somit jetzt auch der Nachweis des Überlebensvorteils einer Kombination mit Ibrutinib für FCR-ungeeignete Patienten vor (2).</p> <p>Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax wird das Risiko der Bildung von Resistenzmutationen, durch die ein erneuter erfolgreicher Einsatz von Ibrutinib oder Venetoclax im Fall eines Rezidivs in Frage gestellt wird, verringert. Die Möglichkeit, Patienten mit Ibrutinib oder Venetoclax als hochwirksame und leitlinienkonforme Therapien in späteren Linien erneut zu therapieren, könnte somit durch den zeitlich begrenzten Einsatz der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax in der ersten Therapielinie erhalten bleiben.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Janssen wird insbesondere zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <p>1. Inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers und Relevanz des vollumfänglich dargestellten 4. Datenschnitts für die Ableitung des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der schriftlichen Stellungnahme werden ergänzend die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt (mediane Nachbeobachtungsdauer 39 Monate) vollständig vorgelegt. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch die relevante Teilpopulation sind diese Ergebnisse über alle Endpunkt-Kategorien kongruent mit denen des 4. Datenschnitts.</p> <p>Zwischen dem 3. und 4. Datenschnitt treten in der Gesamtpopulation keine neuen unerwünschten Ereignisse auf. In den Morbiditätspunkten PFS (INV), PFS (IRC) und Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie bleiben die Effektgrößen für die Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation auf einem ähnlichen Niveau. Im Gesamtüberleben stabilisiert sich der Effektschätzer mit den reiferen Daten des 4. Datenschnitts und der Überlebensvorteil wird in der Gesamtpopulation statistisch signifikant.</p> <p>2. Die Gesamtpopulation erlaubt Aussagen zur bewertungsrelevanten Teilpopulation</p> <p>In der Studie GLOW handelt es sich um ein älteres und komorbides Patientenkollektiv. Die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulationen sind hinsichtlich ihrer demographischen Struktur und Komorbiditäten abgesehen von den Zuschnittskriterien vergleichbar. In beiden Teilpopulationen besteht ein deutlicher Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben zum Vorteil der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax, der in der Gesamtpopulation einer signifikanten Risikoverbesserung von 51% entspricht. Die im Kontrollarm verabreichten Folgetherapien sind zum Großteil (>80%) leitlinienkonform und entsprechen dem aktuellen Therapiestandard. Sowohl bezogen auf die Wirksamkeit von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab als auch die Patientencharakteristika und Krankheitsschwere sind die relevante Teilpopulation und die Gesamtpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation in Verbindung mit den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation erlauben somit eine hinreichende Zusatznutzenaussage für die relevante Teilpopulation.</p> <p>Der Überlebensvorteil in dem mit dem Dossier eingereichten 4. Datenschnitts wird durch die Daten des inzwischen ebenfalls erfolgten 5. Datenschnitts bestätigt. Der 5. Datenschnitt ist</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach der Dossier-Einreichung verfügbar geworden und wird der EMA gemäß EPAR im August 2023 vorgelegt. Der 5. Datenschnitt bestätigt die Ergebnisse des 4. Datenschnitts und verdeutlicht dessen Eignung zur Ableitung von Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens der Kombination Ibrutinib + Venetoclax und die höhere Aussagekraft des 4. Datenschnitts im Vergleich zum 3. Datenschnitt.</p> <p>Der Punktschätzer für das Gesamtüberleben zeigt in der relevanten Teilpopulation zum 4. Datenschnitt einen größeren Vorteil als für die Gesamtpopulation und die nicht-relevante Teilpopulation. Der Vorteil im Gesamtüberleben in der relevanten und nicht-relevanten Teilpopulation unterscheidet sich nicht deutlich von demjenigen der Gesamtpopulation.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens der Kombination Ibrutinib + Venetoclax sollte aus Sicht von Janssen der 4. Datenschnitt (mediane Nachbeobachtungsdauer 46 Monate) herangezogen werden, da er zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum die reifsten und belastbarsten Daten zeigt.</p> <p>Aus Sicht von Janssen ist die Studie GLOW eine für den deutschen Versorgungskontext relevante und aussagekräftige Studie und geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die medizinische Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und relevanten Teilpopulation erlaubt die Ableitung eines Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation. Damit ergibt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen basierend auf den Vorteilen im Gesamtüberleben.</p> <p>3. Ergänzende Anmerkung zum Versorgungskontext</p> <p>Abschließend wird mit der Studie CAPTIVATE eine ergänzende Anmerkung zum Versorgungskontext gemacht.</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</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.19	<p><u>1. Inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers und Relevanz des vollumfänglich dargestellten 4. Datenschnitts für die Ableitung des Zusatznutzens</u></p> <p>Zitat Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation für den nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese in der Folge nicht weiter erhoben wurden. Da der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.“</i></p> <p><i>„Gemäß den Modulvorlagen sollen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge primär die Ergebnisse der Teilpopulation zum 3. Datenschnitt vom 17.1.2022 relevant, da dieser im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von der EMA angefordert wurde. Diese Ergebnisse liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme werden ergänzend die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt (mediane Nachbeobachtungsdauer 39 Monate) vollständig vorgelegt. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch die relevante Teilpopulation sind diese</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
	<p>Ergebnisse über alle Endpunkt-Kategorien kongruent mit denen des 4. Datenschnitts. (siehe Tabellen 1 - 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwischen dem 3. und 4. Datenschnitt treten in der Gesamtpopulation keine neuen unerwünschten Ereignisse auf, die Ergebnisse für den 3. Datenschnitt entsprechen somit denen des 4. Datenschnitts. Der statistisch signifikante Vorteil bei jeglichen und schweren unerwünschten Ereignissen bleibt bestehen. - In den Morbiditätsendpunkten PFS (INV) und PFS (IRC) bleiben die Effektgrößen für die Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation auf einem ähnlichen Niveau, es zeigen sich weiterhin statistisch signifikante Vorteile. - Für die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie bleiben die Effektgrößen für die Gesamtpopulation und in der relevanten Teilpopulation ebenfalls auf einem ähnlichen Niveau, für die Gesamtpopulation zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil. - Im Gesamtüberleben stabilisiert sich der Effektschätzer mit den reiferen Daten des 4. Datenschnitts und der Überlebensvorteil wird in der Gesamtpopulation statistisch signifikant. <p>Die ausführlichen Ergebnisse der Sicherheits-, Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sind vollumfänglich im Anhang dieser Stellungnahme dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) liegen Daten zur primären Analyse nur aus dem präspezifizierten 1. Datenschnitt vor, da diese nicht über die primäre Analyse hinweg erhoben wurden. Ergebnisse zu den PRO wurden bereits im Nutzendossier vorgelegt.</p>	

Tabelle 1: Ergebnisse für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte für Gesamtpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. und 4. Datenschnitt

Endpunkt	Datenschnitt	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
				HR ^a [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamt-überleben (OS)	3. DS	12/106 (11,3%)	22/105 (21,0%)	0,58 [0,29; 1,19] p=0,1365	0,1319
	4. DS	15/106 (14,2%)	30/105 (28,6%)	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0233	0,0205
PFS (INV)	3. DS	22/106 (20,8%)	74/105 (70,5%)	0,19 [0,12; 0,31] p<0,0001	<0,0001
	4. DS	27/106 (25,5%)	82/105 (78,1%)	0,20 [0,14; 0,32] p<0,0001	<0,0001
PFS (IRC)	3. DS	22/106 (20,8%)	70/105 (66,7%)	0,21 [0,13; 0,35] p<0,0001	<0,0001
	4. DS	29/106 (27,4%)	78/105 (74,3%)	0,21 [0,14; 0,33] p<0,0001	<0,0001
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie	3. DS	6/106 (5,7%)	38/105 (36,2%)	0,14 [0,06; 0,33] p<0,0001	<0,0001
	4. DS	8/106 (7,5%)	41/105 (39,0%)	0,16 [0,07; 0,33] p<0,0001	<0,0001

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population;

Quelle: (1) und Anhang 1-A

Tabelle 2: Ergebnisse für Sicherheitsendpunkte für Gesamtpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. und 4. Datenschnitt

Endpunkt	Datenschnitt	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE	3. DS	105/106 (99,1%)	99/105 (94,3%)	0,52 [0,39; 0,71] p<0,0001
	4. DS	105/106 (99,1%)	99/105 (94,3%)	0,52 [0,39; 0,71] p<0,0001
Schwere UE ≥ CTCAE-Grad 3	3. DS	80/106 (75,5%)	73/105 (69,5%)	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0171
	4. DS	80/106 (75,5%)	73/105 (69,5%)	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0171
Schwerwiegende UE	3. DS	49/106 (46,2%)	30/105 (28,6%)	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2888
	4. DS	49/106 (46,2%)	30/105 (28,6%)	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2888
UE, die zum Therapieabbruch führen	3. DS	22/106 (20,8%)	8/105 (7,6%)	1,72 [0,71; 4,13] p=0,2265
	4. DS	22/106 (20,8%)	8/105 (7,6%)	1,72 [0,71; 4,13] p=0,2265

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (1) und Anhang 1-A

Tabelle 3: Ergebnisse für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte für die relevante Teilpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. und 4. Datenschnitt

Endpunkt	Datenschnitt	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR ^a [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
Gesamtüberleben (OS)	3. DS	1/23 (4,3%)	3/24 (12,5%)	0,34 [0,04; 3,30] p=0,3528	0,3302
	4. DS	1/23 (4,3%)	5/24 (20,8%)	0,21 [0,02; 1,77] p=0,1499	0,1112
PFS (INV)	3. DS	2/23 (8,7%)	9/24 (37,5%)	0,20 [0,04; 0,94] p=0,0416	0,0240
	4. DS	2/23 (8,7%)	13/24 (54,2%)	0,13 [0,03; 0,59] p=0,0077	0,0017
PFS (IRC)	3. DS	2/23 (8,7%)	12/24 (50,0%)	0,14 [0,03; 0,62] p=0,0097	0,0025

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
		4. DS	2/23 (8,7%)	13/24 (54,2%)	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0065	0,0013
	Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie	3. DS	0/23 (0,0%)	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA] p=0,9977	0,1765
		4. DS	0/23 (0,0%)	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA] p=0,9977	0,1765
	<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population;</p> <p>Quelle: (1) und Anhang 1-B</p>					
	<p><i>Tabelle 4: Ergebnisse für Sicherheitsendpunkte für die relevante Teilpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 3. und 4. Datenschnitt</i></p>					
	Endpunkt	Daten-schnitt	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
			Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE	3. DS	23/23 (100,0%)	24/24 (100,0%)	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0017	
	4. DS	23/23 (100,0%)	24/24 (100,0%)	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0017	
Schwere UE ≥ CTCAE-Grad 3	3. DS	17/23 (73,9%)	19/24 (79,2%)	0,67 [0,35; 1,32] p=0,2465	
	4. DS	17/23 (73,9%)	19/24 (79,2%)	0,67 [0,35; 1,32] p=0,2465	
Schwerwiegende UE	3. DS	10/23 (43,5%)	7/24 (29,2%)	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4955	
	4. DS	10/23 (43,5%)	7/24 (29,2%)	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4955	
	3. DS	4/23 (17,4%)	2/24 (8,3%)	0,55 [0,05; 6,07] p=0,6260	

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)
	UE, die zum Therapieabbruch führen	4. DS	4/ 23 (17,4%)	2/ 24 (8,3%)	0,55 [0,05; 6,07] p=0,6260	<p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der</p>
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. P-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (1) und Anhang 1-B</p>						
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens der Kombination Ibrutinib + Venetoclax sollte aus Sicht von Janssen der 4. Datenschnitt (medianer Nachbeobachtungsdauer 46 Monate) herangezogen werden, da er mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum die reifsten und belastbarsten Daten zeigt. Zudem wurde er zeitlich am nächsten zur Dossier-Erstellung durchgeführt.</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>Patientencharakteristika und Krankheits schwere medizinisch hinreichend vergleichbare Patientenkollektive. Dies wird wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alte und komorbide Gesamtpopulation</u> <p>Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie GLOW (65 Jahre oder älter; jüngere Patienten (18 bis 64 Jahre) müssen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen: CIRS > 6 oder geschätzte CrCl < 70 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel)) sind überwiegend ältere (Alter im Median 71 Jahre) und un fitte/komorbide Patienten (RAI III-IV: 51,2%, ECOG 1-2: 64,9%, CIRS>6: 64%) in der Gesamtpopulation eingeschlossen.</p> <p>Zudem galt das Vorhandensein der bekannten genetischen Risikofaktoren „del17p“ oder „TP53 Mutation“ in der Studie GLOW als Ausschlusskriterium (es wurden nur 4,3% der Patienten mit bei Studieneinschluss unbekannter TP53 Mutation in Gesamtpopulation eingeschlossen). Wie in Tabelle 4-19 in Modul 4A dargestellt, sind die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulationen in Hinsicht auf ihre demographische Struktur und Komorbiditäten abgesehen von den Zuschnittskriterien vergleichbar (1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Folgetherapien zulassungs- und leitlinienkonform</u> <p>Zitat Nutzenbewertung (S. I.17):</p> <p><i>„Nach Abbruch der Studienmedikationen (beispielsweise aufgrund einer Krankheitsprogression) konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen eingesetzt werden. Patientinnen oder Patienten beider Studienarme konnten nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Ibrutinib wechseln. Informationen dazu, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft oder zu anderen, nach Abbruch / Beendigung</i></p>	

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>der Studienmedikation erhaltenen, Folgetherapien liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Diese Angaben sind jedoch zur Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation erforderlich.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur besseren Einordnung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden Informationen zu den Folgetherapien dargestellt.</p> <p>Bis zum 4. Datenschnitt hat kein Patient des Ibrutinib + Venetoclax-Arms in der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie gestartet. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm erhielten zwei Patienten der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie (siehe Tabelle 3).</p> <p>Bezogen auf die Gesamtpopulation erhielten bis zum 4. Datenschnitt im Ibrutinib + Venetoclax-Arm acht und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 41 Patienten eine nachfolgende CLL-Therapie (Tabelle 1).</p> <p>Ein Großteil der Patienten (>80%) des Chlorambucil + Obinutuzumab-Arms erhielt, wie in der DGHO-Leitlinie empfohlen, eine Therapie nach aktuellem Therapiestandard (Acalabrutinib, Ibrutinib oder Venetoclax + Rituximab) (Tabelle 5).</p> <p><i>Tabelle 5: Nachfolgende CLL-Therapien im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1201 1279 1364"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1201 920 1364">Nachfolgende CLL-Therapien^a</th> <th data-bbox="920 1201 1279 1364">Chlorambucil + Obinutuzumab Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Nachfolgende CLL-Therapien ^a	Chlorambucil + Obinutuzumab Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Nachfolgende CLL-Therapien ^a	Chlorambucil + Obinutuzumab Patienten mit Ereignis n/N (%)					

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)																				
	<table border="1" data-bbox="286 451 1279 858"> <tr> <td>Anzahl an Patienten mit nachfolgenden CLL-Therapien</td> <td>41/105 (39%)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl an nachfolgenden CLL-Therapien</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib Monotherapie gemäß Protokoll^b</td> <td>23/48 (47,9%)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>7/48 (14,6%)</td> </tr> <tr> <td>Acalabrutinib</td> <td>4/48 (8,3%)</td> </tr> <tr> <td>Rituximab + Venetoclax</td> <td>5/48 (10,4%)</td> </tr> <tr> <td>Venetoclax</td> <td>3/48 (6,3%)</td> </tr> <tr> <td>Bendamustin + Rituximab</td> <td>1/48 (2,1%)</td> </tr> <tr> <td>Idelalisib + Rituximab</td> <td>1/48 (2,1%)</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Therapien</td> <td>4/48 (8,3%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="300 874 1265 978">a: Es werden alle CLL-Therapien nach der initialen Gabe von Chlorambucil und Obinutuzumab aufgeführt. Im Kontrollarm wurden bei 41 Patienten 48 nachfolgende CLL-Therapien verabreicht.</p> <p data-bbox="300 1002 1265 1209">b: Patienten beider Studienarme, die die Behandlungsphase komplett abgeschlossen haben und anschließend eine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression erfahren und eine aktive Krankheit haben, die eine Behandlung erfordert, können im Rahmen der Studie eine nachfolgende Ibrutinib Monotherapie angeboten werden (ergänzt mit Protokoll Amendment 3, 12.08.2019)</p> <p data-bbox="286 1233 1279 1337">Bei Betrachtung der Folgetherapien wird ersichtlich, dass die Patienten bei Auftreten einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit leitlinienkonform und dem deutschen Versorgungsstandard entsprechend behandelt wurden.</p>	Anzahl an Patienten mit nachfolgenden CLL-Therapien	41/105 (39%)	Anzahl an nachfolgenden CLL-Therapien	48	Ibrutinib Monotherapie gemäß Protokoll ^b	23/48 (47,9%)	Ibrutinib	7/48 (14,6%)	Acalabrutinib	4/48 (8,3%)	Rituximab + Venetoclax	5/48 (10,4%)	Venetoclax	3/48 (6,3%)	Bendamustin + Rituximab	1/48 (2,1%)	Idelalisib + Rituximab	1/48 (2,1%)	Sonstige Therapien	4/48 (8,3%)	
Anzahl an Patienten mit nachfolgenden CLL-Therapien	41/105 (39%)																					
Anzahl an nachfolgenden CLL-Therapien	48																					
Ibrutinib Monotherapie gemäß Protokoll ^b	23/48 (47,9%)																					
Ibrutinib	7/48 (14,6%)																					
Acalabrutinib	4/48 (8,3%)																					
Rituximab + Venetoclax	5/48 (10,4%)																					
Venetoclax	3/48 (6,3%)																					
Bendamustin + Rituximab	1/48 (2,1%)																					
Idelalisib + Rituximab	1/48 (2,1%)																					
Sonstige Therapien	4/48 (8,3%)																					

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)														
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Vorteil im Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab in der Gesamtpopulation und relevanten Teilpopulation</u> <p>Die Kombination von Ibrutinib mit Venetoclax ist Chlorambucil + Obinutuzumab sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation im Gesamtüberleben überlegen (siehe Tabelle 6).</p> <p>In der Gesamtpopulation liegt der Anteil der verstorbenen Patienten im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm um 14,4 Prozentpunkte über dem Anteil im Ibrutinib + Venetoclax-Arm. In der relevanten Teilpopulation liegt die Differenz zugunsten von Ibrutinib + Venetoclax bei 16,5 Prozentpunkten und in der nicht-relevanten Teilpopulation bei 14 Prozentpunkten.</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse für Gesamtüberleben, relevante Teilpopulation vs. Nicht relevante Teilpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1059 1292 1315"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie GLOW</th> <th>Ibrutinib + Venetoclax</th> <th>Chlorambucil + Obinutuzumab</th> <th colspan="2">Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert</th> <th>Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Gesamtüberleben</td> </tr> </tbody> </table>	Studie GLOW	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert	Interaktion	Gesamtüberleben					
Studie GLOW	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab												
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert	Interaktion												
Gesamtüberleben																

Gesamtpopulation	15/106 (14,2%)	30/105 (28,6%)	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0233	0,3954
Relevante Teilpopulation ^a	1/23 (4,3%)	5/24 (20,8%)	0,21 [0,02; 1,77] p=0,1499	
Nicht-Relevante Teilpopulation ^a	14/83 (16,9%)	25/81 (30,9%)	0,54 [0,28; 1,03] p=0,0623	

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. P-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population

Quelle: (3)

In Tabelle 7 sind Ergebnisse für die Gesamtraten der Sicherheitsendpunkte dargestellt. Konsistent zu den Ergebnissen im Gesamtüberleben zeigen sich auch für diese Endpunkte ähnliche Ereignisraten und relative Behandlungseffekte in der Gesamtpopulation und den beiden Teilpopulationen. Dies unterstützt die Einschätzung, dass es sich bei der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation um medizinisch vergleichbare Populationen handelt.

Tabelle 7: Ergebnisse für Sicherheitsendpunkte, relevante Teilpopulation vs. Nicht-relevante Teilpopulation, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4.

Datenschnitt

Studie GLOW	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
--------------------	-------------------------------	------------------------------------	---

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert	Interaktion
	Jegliche UE				
	Gesamtpopulation	105/106 (99,1%)	99/105 (94,3%)	0,52 [0,39; 0,71] p<0,0001	
	Relevante Teilpopulation ^a	23/23 (100,0%)	24/24 (100,0%)	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0017	0,4340
	Nicht-Relevante Teilpopulation ^a	82/83 (98,8%)	75/81 (92,6%)	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0030	
	Schwerwiegende UE				
	Gesamtpopulation	49/106 (46,2%)	30/105 (28,6%)	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2888	
	Relevante Teilpopulation ^a	10/23 (43,5%)	7/24 (29,2%)	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4955	0,7981
	Nicht-Relevante Teilpopulation ^a	39/83 (47,0%)	23/81 (28,4%)	1,25 [0,71; 2,18] p=0,4411	

Schwere UE ≥ CTCAE-Grad 3				
Gesamtpopulation	80/106 (75,5%)	73/105 (69,5%)	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0171	
Relevante Teilpopulation ^a	17/23 (73,9%)	19/24 (79,2%)	0,67 [0,35; 1,32] p=0,2465	0,8865
Nicht-Relevante Teilpopulation ^a	63/83 (75,9%)	54/81 (66,7%)	0,67 [0,45; 0,98] p=0,039	
UE, die zum Therapieabbruch führen				
Gesamtpopulation	22/106 (20,8%)	8/105 (7,6%)	1,72 [0,71; 4,13] p=0,2265	
Relevante Teilpopulation ^a	4/23 (17,4%)	2/24 (8,3%)	0,55 [0,05; 6,07] p=0,6260	0,7592
Nicht-Relevante Teilpopulation ^a	18/83 (21,7%)	6/81 (7,4%)	1,98 [0,75; 5,27] p=0,1700	
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (4)</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)
	<p><u>Fazit: medizinisch hinreichende Vergleichbarkeit der Patientenkollektive</u></p> <p>In der Studie GLOW handelt es sich um ein älteres und komorbides Patientenkollektiv. Die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulationen sind hinsichtlich ihrer demographischen Struktur und Komorbiditäten abgesehen von den Zuschnittskriterien vergleichbar. In beiden Teilpopulationen besteht ein deutlicher Behandlungseffekt im Gesamtüberleben zum Vorteil der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax, der in der Gesamtpopulation einer signifikanten Risikoverbesserung von 51% entspricht. Die im Kontrollarm verabreichten Folgetherapien sind zum Großteil (>80%) leitlinienkonform und entsprechen dem aktuellen Therapiestandard. Sowohl bezogen auf die Ergebnisse im Gesamtüberleben von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab als auch die Patientencharakteristika und Krankheitsschwere sind die relevante Teilpopulation und die Gesamtpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation in Verbindung mit den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation erlauben somit eine hinreichende Zusatznutzenaussage für die relevante Teilpopulation.</p> <p><u>Der 5. Datenschnitt bestätigt den Überlebensvorteil in der Gesamtstudie</u></p> <p>In der bewertungsrelevanten Studie GLOW zeigt sich erstmals für eine zeitlich begrenzte Therapie erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab (46 Monate Nachbeobachtungsdauer, HR 0,49 [0,26; 0,91] p=0,0233). Auch in der relevanten Teilpopulation ergibt sich aus dem Effektschätzer ein Hinweis</p>	

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>auf eine deutliche Überlegenheit der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax (Tabelle 6).</p> <p>Wie im Dossier dargestellt, zeigen sich im zeitlichen Verlauf (Datenschnitt 1-4) für die Gesamtpopulation der Studie GLOW eine zunehmende Stabilisierung der Effektgröße und enger werdende Konfidenzintervalle im Gesamtüberleben mit einem statistisch signifikanten Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax im 4. Datenschnitt. Der Überlebensvorteil wird in den jüngsten Daten des 5. Datenschnitts von Februar 2023 bestätigt. Diese sind nach Dossier- Einreichung verfügbar geworden und werden der EMA gemäß EPAR im August 2023 vorgelegt (5). (Tabelle 8, Abbildung 1)</p> <p><i>Tabelle 8: Auflistung der verfügbaren Datenschnitte und Ergebnisse des Gesamtüberlebens von Datenschnitt 1 bis 5 für die Gesamtpopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="286 884 1048 1385"> <thead> <tr> <th>Datenschnitt</th> <th>Follow-Up in Monaten</th> <th>Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Februar 2021 (Primäre Analyse)</td> <td rowspan="2">28</td> <td>1,05 (0,45; 2,42) p=0,9121</td> </tr> <tr> <td>11 vs. 12</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">August 2021</td> <td rowspan="2">34</td> <td>0,76 (0,35; 1,64) p=0,4851</td> </tr> <tr> <td>11 vs. 16</td> </tr> <tr> <td>Januar 2022 (Zulassung)</td> <td>39</td> <td>0,58 (0,29; 1,19) p=0,1365</td> </tr> </tbody> </table>	Datenschnitt	Follow-Up in Monaten	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert	Februar 2021 (Primäre Analyse)	28	1,05 (0,45; 2,42) p=0,9121	11 vs. 12	August 2021	34	0,76 (0,35; 1,64) p=0,4851	11 vs. 16	Januar 2022 (Zulassung)	39	0,58 (0,29; 1,19) p=0,1365	<p>In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.</p> <p>Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie</p>
Datenschnitt	Follow-Up in Monaten	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert														
Februar 2021 (Primäre Analyse)	28	1,05 (0,45; 2,42) p=0,9121														
		11 vs. 12														
August 2021	34	0,76 (0,35; 1,64) p=0,4851														
		11 vs. 16														
Januar 2022 (Zulassung)	39	0,58 (0,29; 1,19) p=0,1365														

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)
			12 vs. 22	<p>GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).</p> <p><i>Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.</p> <p>In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der</p>
August (2022) (Publikation)	46	0,49 (0,26; 0,91) p=0,0233	15 vs. 30	
Februar 2023 (Zulassung)	52	0,46 (0,26; 0,82) p=0,0082	17 vs. 36	
<p>Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an</p> <p>Quelle: (1, 5, 6)</p>				

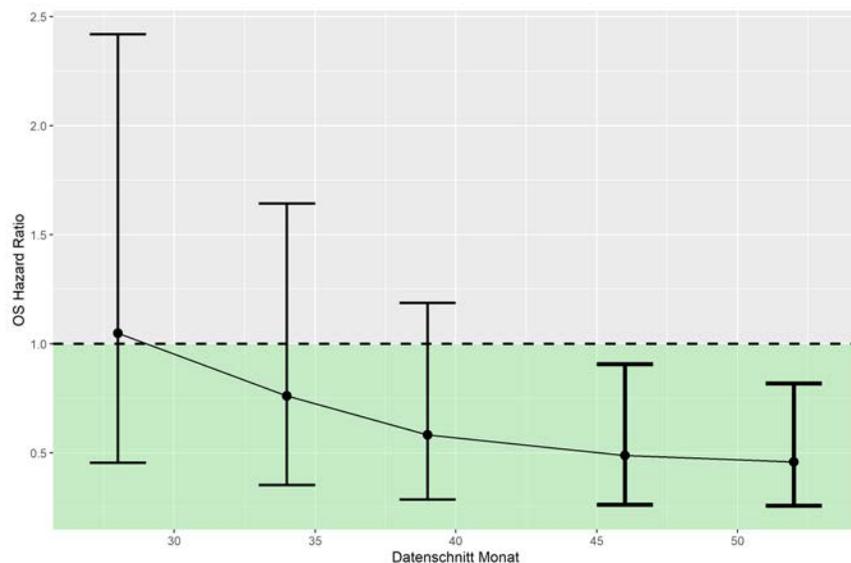


Abbildung 1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben von Datenschnitt 1 bis 5 in der Gesamtpopulation

Die mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse des 4. Datenschnitts für das Gesamtüberleben werden durch die zusätzliche Information aus dem 5. Datenschnitt bestätigt und können daher für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Sowohl der absolute Effekt als auch der relative Effekt zeigen für das Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt einen größeren Vorteil in der relevanten Teilpopulation als in der Gesamtpopulation und der nicht-relevanten Teilpopulation. Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ist somit nicht auf einen alleinigen Vorteil in der nicht-relevanten Teilpopulation zurückzuführen.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Studie GLOW ist für die gesamte Studienpopulation aussagekräftig für den deutschen Versorgungskontext und ist geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die medizinische Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und relevanten

Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.

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)
	Teilpopulation erlaubt die Ableitung eines Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation. Damit ergibt sich in der bewertungsrelevanten Teilpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben.	
	<p><u>3. Ergänzende Anmerkung zum Versorgungskontext:</u></p> <p>Neben der RCT GLOW wird derzeit die Studie CAPTIVATE durchgeführt, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde und die Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax untersucht. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-II-Studie mit zwei Kohorten, in der sowohl eine MRD-gesteuerte als auch eine zeitlich begrenzte der Zulassung entsprechende Therapie mit der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax bei Patienten mit therapienaiver CLL oder SLL untersucht wird. Die Studie CAPTIVATE schließt ein gegenüber der Studie GLOW jüngeres Patientenkollektiv in einem früheren Krankheitsstadium unter Einschluss von Patienten mit Risikofaktoren (del 17p und TP53) ein (7).</p> <p>Die in der Studie CAPTIVATE gezeigte hohe von 98% in der Gesamtpopulation und 96% bei Patienten mit Vorliegen einer del17p und/oder TP53 Mutation nach einer medianen Beobachtungszeit von 38,7 Monaten unterstützt die hohe Wirksamkeit der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax auch bei Vorliegen genetischer Risikofaktoren (8) (siehe auch Anhang 1-C).</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Abkürzungsverzeichnis

CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Del17p	Deletion of the short arm of chromosome 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
HR	Hazard Ratio
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
KI	Konfidenzintervall
min	Minute
mL	Milliliter
MRD	Minimal Residual Disease
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRO	Patientenberichteten Endpunkte
RCT	Randomized Clinical Trial
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
TP53	Tumor-Suppressor Protein 53
UE	Unerwünschte Ereignisse

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. IMBRUVICA® in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Stand: 18.01.2023. 2023* [abgerufen am: 22.05.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6361/2023_01_18_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
2. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. *Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*. *The New England journal of medicine*. 2019;381(5):432-443.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zur Studie GLOW. Datacut DC4. Efficacy Teil-Gesamtpopulation*. 2022.
4. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zur Studie GLOW. Datacut DC4. Main Safety AESI Gesamtpopulation*. 2022.
5. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report - Imbruvica - International non-proprietary name: ibrutinib - Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070. 23 June 2022*. 2022.
6. Janssen Pharmaceutica NV. *REPORT FOR UPDATED OVERALL SURVIVAL DATA FROM STUDY 54179060CLL3011 FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). Long-term follow-up analysis median follow-up 52 months*. 8 May 2023. 2023.
7. Pharmacyclics LLC. *ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (Captive)*. 2023 [abgerufen am: 23.05.2023]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583>.
8. Pharmacyclics LLC. *CLINICAL STUDY REPORT. PHASE 2 STUDY OF THE COMBINATION OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX IN SUBJECTS WITH TREATMENT-NAIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA / SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA. PCYC-1142-CA; PHASE 2*. 11 November 2021. 2021.

5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	18.05.2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®) - Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Venetoclax IQWiG-Bericht – Nr. 1543 (Auftrag A23-04; Version 1.0; Stand: 24.04.2023)
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 02. Mai 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Ibrutinib (Imbruvica®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde [1].</p> <p>Ibrutinib (Imbruvica®) wird in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet [2].</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht belegt ist, 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 chronischen lymphatischen Leukämie Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Ibrutinib (Imbruvica®).</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>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 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</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>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 [7-10]. Gemäß deutschen und internationalen Leitlinienempfehlungen können sie für alle relevanten Patienten in der Erstlinientherapie der CLL verwendet werden [5,7-10]. Sie sind aufgrund ihrer Wirksamkeit gegenüber den klassischen Chemoimmuntherapien überlegen und resultieren somit in einer besseren Krankheitskontrolle und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens [5,7-10]. 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-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 der bereits verfügbaren Therapieoptionen wie Chemo-Immuntherapien und neuen Substanzklassen immer noch ein erheblicher ungedeckter Therapiebedarf 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)
I.8	<p><i>Nichtberücksichtigung der vom pU vorgelegten Daten und Vorwurf der Unvollständigkeit des Dossiers nicht nachvollziehbar</i></p> <p><i>„Da der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. [...] Gemäß den Modulvorlagen sollen im Dossier die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge primär die Ergebnisse der Teilpopulation zum 3. Datenschnitt vom 17.1.2022 relevant, da dieser im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses von der EMA angefordert wurde. Diese Ergebnisse liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Daten der für die Nutzenbewertung geeigneten Studie GLOW nicht und kritisiert das Vorgehen bezüglich der Datenschnitte. Auch wenn den methodischen Anmerkungen bezüglich des vorgelegten Datenschnittes grundsätzlich gefolgt werden kann, ist das Vorgehen, die vorgelegten Daten vollständig</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	<p>nicht zu berücksichtigen und eine Unvollständigkeit des Dossiers zu kritisieren, nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Vorlage des G-BA für Modul 4 gibt folgendes vor [14]: „<u>In der Regel</u> ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.“ Daraus kann geschlossen werden, dass auch andere Datenschnitte prinzipiell relevant sein können. So wurde in früheren Verfahren ein solcher anderer Datenschnitt vom G-BA für die Nutzenbewertung akzeptiert [15].</p> <p>Durch spätere Datenschnitte ergibt sich für laufende Studien eine kontinuierlich wachsende Datenbasis. Durch den Informationsgewinn erhöht sich in der Regel die Ergebnissicherheit und der Zusatznutzen kann besser abgeschätzt werden [16].</p> <p>Beim vom pU vorgelegten Datenschnitt handelt es sich um den aktuellsten Datenschnitt. Es wurden also die Daten mit dem längst möglichen Follow-up zur Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt. Dies ist insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben relevant, für den aussagekräftige Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens benötigt werden. Zudem sind die Patientenzahlen in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen sehr gering, so dass für eine robuste Analyse eine ausreichend gute Datenbasis notwendig ist.</p> <p>Darüber hinaus gibt es keine Hinweise, dass für den dargestellten, aktuellsten Datenschnitt der Studie GLOW eine andere als die</p>	<p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4.</p>

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)
	<p>präspezifizierte Analysemethodik angewandt wurde. Ist der einzige Unterschied zu früheren Datenschnitten die Länge der Beobachtungszeit und wird die gleiche Analysemethodik wie beim Datenschnitt zuvor gewählt, dann gibt es keine Gründe, den Datenschnitt nicht zu berücksichtigen [16].</p> <p>Da zudem die Daten des im Dossier vorgelegten Datenschnittes bereits veröffentlicht wurden, ergibt sich eine mit den neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen konsistente Darstellung im Dossier.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Daten des vorgelegten Datenschnittes sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da er die aktuellsten Daten zur Verfügung stellt und damit die höchste Ergebnissicherheit bietet. Der Vorwurf der Unvollständigkeit ist nicht gerechtfertigt, da die aktuellsten Daten der Studie vorgelegt wurden. Die Daten des 3. Datenschnitts, der für die Zulassungsbehörde erstellt wurde, könnten im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zur Prüfung der Konsistenz der Effekte genutzt werden.</p>	<p>Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.</p>
I.20	<p>Anwendung der Anhebungsregel</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU zur Anwendung der Anhebungsregel ist somit nicht sachgerecht.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p><i>Relevante Teilpopulation</i></p> <p>In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten</p>

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)
	<p>Das IQWiG sieht die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel als nicht erfüllt an. Dem ist zu widersprechen.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie GLOW ein sekundärer Endpunkt. Entsprechend zeigt sich der angenommene Effekt auf das Gesamtüberleben mit hoher Wahrscheinlichkeit also nur in der gesamten Studienpopulation signifikant, bei einer Betrachtung von Teilpopulationen wird die statistische Signifikanz bei identischem Effekt nicht immer erreicht.</p> <p>Laut dem Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [17] muss eine „qualitative Interaktion zwischen der interessierenden ZP und der Nichtzielpopulation (nZP), d. h. kein oder gegenläufiger Effekt in der Punktschätzung zwischen ZP und nZP, mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden [...], um das Ergebnis der SP auf die ZP übertragen zu können.“</p> <p>Die Punktschätzer des Hazard Ratio der Studienpopulation und die Punktschätzer der Teilpopulationen sind hinsichtlich Effektrichtung identisch und hinsichtlich Lage vergleichbar, eine qualitative Interaktion kann daher ausgeschlossen werden. Der p-Wert des Interaktionstests deutet ebenfalls darauf hin, dass es keinen systematischen Unterschied im Behandlungseffekt zwischen den Teilpopulationen der Studie gibt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.</p> <p>Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).</p> <p><i>Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Ventoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen</p>

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)
	<p>Es ist aus methodischen Aspekten eine direkte Übertragung des Behandlungseffekts im Gesamtüberleben auf den Behandlungseffekt in den Teilpopulationen in dieser besonderen Datenkonstellation möglich.</p>	<p>in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.</p> <p>In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.</p>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CLL	chronische lymphatische Leukämie
del(17p13)	Deletion of chromosomal material at 17p13
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable region
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
nZP	Nichtzielpopulation
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SP	Studienpopulation
TP53	Tumor-Suppressor Protein 53
ZP	Zielpopulation
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1543. Ibrutinib - Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: [A23-04 - Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](https://www.iqwig.de/files/A23-04-Ibrutinib-Nutzenbewertung-gemaess-35a-SGB-V-Version-1.0-g-ba.de)
Zugriff: 02.05.2023.
- [2] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: Dezember 2022. 2022. Zugriff: 02.05.2023.
- [3] Al-Sawaf, O., Eichhorst, B. & Hallek, M. Chronische lymphatische Leukämie. *Internist* **61**, 277–287 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00733-8>.
- [4] 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>
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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/).
- [8] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2023.
- [9] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2022.
- [10] 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.
- [11] 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, Grev-er 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.
- [12] 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.

- [13]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.
- [14]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2021. Online: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_AnI2_6_Modul4.pdf. Zugriff: 08.05.2023.
- [15]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. 2016. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf. Zugriff: 08.05.2023.
- [16]Schwenke, Carsten. Implikation von Datenschnitten und Zensierung in klinischen Studien auf die Bewertbarkeit von Arzneimitteln. Monitor Versorgungsforschung 03/2021. 2021. Online: https://www.monitor-versorgungsforschung.de/wp-content/uploads/2023/01/MVF0321_Schwenke.pdf. Zugriff: 08.05.2023.
- [17]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. IQWiG-Berichte – Nr. 638. 2018. Online: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf?rev=186388. Zugriff: 08.05.2023.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22. Mai 2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib/IMBRUVICA®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Str. 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1543) von Imbruvica (Ibrutinib) in der Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Imbruvica® in Kombination mit Venetoclax ist u.a. indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 02.05.2023 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht (1).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für die Therapie aus Ibrutinib und Venetoclax gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an. Als Begründung nennt das IQWiG, dass für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Aus Sicht des IQWiG ist das vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Dossier inhaltlich unvollständig.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Keine Berücksichtigung des vom pU eingereichten Datenschnitts vom 25.08.20222. Keine Akzeptanz des methodischen Vorgehens des pU hinsichtlich der Anwendung der Anhebungsregel	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Keine Berücksichtigung des vom pU eingereichten Datenschnitts vom 25.08.2022</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu unterschiedlichen Datenschnitten vor. Für Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da patientenberichtete Endpunkte nicht weiter erhoben wurden (2). Für die Analysen zum Gesamtüberleben (OS), dem progressionsfreien Überleben (PFS) sowie den Sicherheitsendpunkten legt der pU Analysen zum 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Gemäß des IQWiG können die vorgelegten Ergebnisse zum 4. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da dieser Datenschnitt weder präspezifiziert war und nicht von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, wodurch sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen lasse (1).</p> <p>In Modul 4a des pU wurden die „Auswertungen der Ergebnisse der vorangegangenen Datenschnitte (...) nicht berichtet, da der 4. Datenschnitt die aktuelleren Ergebnisse beinhaltet.“ (2). Der 4. Datenschnitt erfolgte mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation (2, 3).</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 46 Monaten für das Gesamtüberleben gegenüber 38,9 Monaten zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts am 17. Januar 2022 (2, 4). Dies stellt einen wesentlichen Informationsgewinn gegenüber dem vorherigen Datenschnitt dar. Die erfolgte wissenschaftliche Publikation auf der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2022 stellt eine Rationale für die Wahl des Zeitpunktes für den 4. Datenschnitt dar (3). Der wesentliche Informationsgewinn als Kriterium wurde in den Tragenden Gründen zur Änderung der Verfahrensordnung des G-</p>	<p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA als Anforderung beschrieben, sowie in vorherigen Verfahren als relevant erachtet (5, 6). Daneben wird die Begründung für die Auswahl und Darstellung der Datenschnitte und die Angabe des Anlasses gefordert (5, 7). Eine zeitliche Nähe des Datenschnitts zur Dossiererstellung führte in einem vorherigen Verfahren zum Heranziehen eines nicht-präspezifizierten Datenschnitts durch das IQWiG und den G-BA (8, 9). Aus Sicht von AbbVie ist auch für das gegenständliche Verfahren von einer zeitlichen Nähe auszugehen (4. Datenschnitt am 25.08.2022 und Verfahrensstart zum 01.02.2023).</p> <p>Die Entwicklung weiterer Therapieoptionen im gegenständlichen Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung der CLL, die den bestehenden Bedarf an hochwirksamen, gut verträglichen und zeitlich begrenzten Therapieansätzen decken, ist für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung. Die zeitlich begrenzte Therapie aus Ibrutinib und Venetoclax trägt zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs nach gut verträglichen und langfristig wirksamen sowie zielgerichteten Therapieoptionen bei. Die Vorteile einer zeitlich begrenzten Therapiedauer, eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen und ohne Toxizität einer Dauertherapie, werden mit längerer Nachbeobachtungszeit ersichtlich, was mutmaßlich eine zusätzliche wissenschaftliche Rationale für die Publikation der reifsten Daten auf dem ASH 2022 darstellte.</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2. Keine Akzeptanz des methodischen Vorgehens des pU hinsichtlich der Anwendung der Anhebungsregel</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib und Venetoclax wendet der pU die Anhebungsregel an (2). Das IQWiG argumentiert jedoch, dass die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel nicht gegeben sind. Insbesondere wird bemängelt, dass die relevante Teilpopulation und die</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation</i></p> <p>In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten ohne</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesamte Studienpopulation keine medizinisch vergleichbaren Patientenkollektive seien, weil die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW im Vergleichsarm mit Chlorambucil und Obinutuzumab eine Therapie erhielt, die für diese Population nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht (1).</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>Im Jahr 2018 veröffentlichte das IQWiG ein Arbeitspapier, das sich mit der Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen befasst (10). Dieses Arbeitspapier bezieht sich auf Situationen, in der nur eine Teilpopulation einer Studienpopulation für die Untersuchung relevant ist. Dabei spezifiziert das IQWiG nicht weiter, in welcher Art und Weise die Zielpopulation definiert und aus der Gesamtpopulation extrahiert werden soll. Diese Untersuchung gilt allgemein, solange die dort definierten Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind.</p> <p>Grundsätzlich ist es naheliegend, dass sich die Definition der Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulation unterscheiden. Wie in diesem speziellen Fall kann dies auch Unterschiede in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen den Populationen umfassen. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, dies als hinreichendes Kriterium für die Ablehnung der Anwendungsregel anzusehen. Dazu äußert sich das IQWiG auch in der Nutzenbewertung von Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma) [Dossierbewertung: A20-69, Version: 1.0, Stand: 12.11.2020]: „Der pU bezieht sich darüber hinaus darauf, dass für die Anwendung der Anhebungsregel die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive sein müssen. Es gilt jedoch vielmehr, dass</p>	<p>genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.</p> <p>Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).</p> <p><i>Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Ventoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.</p> <p>In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation aus der Studie („Nicht-Zielpopulation“) hinreichend auf die relevante Teilpopulation („Zielpopulation“) übertragbar sind.“ (11)</p> <p>Das maßgeblich zu prüfende Kriterium stellt demgemäß die Übertragbarkeit der Ergebnisse von einer auf die andere Population dar, nicht die medizinische Vergleichbarkeit der Patientenkollektive. Eine medizinische Aussage über die Übertragbarkeit kann nicht allein aufgrund einer unterschiedlichen Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie wurde die Anhebungsregel daher korrekt angewendet, um sicherzustellen, dass der Unterschied zwischen der Gesamtpopulation und der Zielpopulation auf den Powerverlust zurückzuführen ist, sodass das Signifikanzniveau für die Zielpopulation korrekterweise angehoben wurde.</p>	<p>Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmer zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Projekt: A23-04, Version: 1.0, Stand: 24.04.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1543. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6364/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_D-911.pdf. [Zugriffsdatum: 05.05.2023].
2. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ibrutinib (IMBRUVICA®), Modul 4 A IMBRUVICA® in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6361/2023_01_18_Modul4A_Ibrutinib.pdf. [Zugriffsdatum: 05.05.2023].
3. Niemann CU MT, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al., editors. . 93 Residual Disease Kinetics Among Patients with High Risk Factors Treated with First-Line Fixed Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study. 64th ASH Annual Meeting and Exposition; New Orleans, Louisiana 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report, Imbruvica, International non-proprietary name: ibrutinib, Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070, 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriffsdatum: 08.05.2023].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel vom 21. Februar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5596/2019-02-21_VerFO_Aenderung-Anlage-II_Kapitel-5_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 05.05.2023].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Atezolizumab, Vom 5. Januar 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9303/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_ZD.pdf. [Zugriffsdatum: 08.05.2023].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.6 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_AnI2_6_Modul4.pdf. [Zugriffsdatum: 08.05.2023].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom), vom 22. März 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 08.05.2023].
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 698, Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A18-66, Version: 1.0, Stand: 20.12.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf. [Zugriffsdatum: 08.05.2023].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 638, Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen, Arbeitspaper, Auftrag: GA18-01, Version: 1.0, Stand:

20.06.2018, 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriffsdatum: 15.05.2023].

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 996, Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A20-69, Version: 1.0, Stand: 12.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-69_indacaterolacetat-glycopyrroniumbromid-mometasonfuroat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf. [Zugriffsdatum: 15.05.2023].

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.5.2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica))
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

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 2. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Ibrutinib (Imbruvica) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ibrutinib in einem neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung Erwachsener mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere Optionen fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind).</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p>	
<p>Die Nichtverwendung des aktuellen Datenschnittes</p> <p>Begründet wird dies damit, dass der eingereichte letzte Datenschnitt (der nach Angaben des Herstellers am 25.08.2022 mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation erfolgte und zu dem die reifsten Daten vorliegen) nicht präspezifiziert war oder von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, weshalb sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen lassen würde. Das Dossier sei somit für das IQWiG inhaltlich unvollständig. In Folge wurden die vorgelegten Daten in der Gänze nicht herangezogen. Das Vorgehen des IQWiG ist als unverhältnismäßige einzustufen, da damit die Gesamtheit verfügbaren Daten unbeachtet bleibt.</p>	<p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.
<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 Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen 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>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ibrutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</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:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie), Nr. 1543, A23-04, Version 1.0, Stand: 24.04.2023
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>Ibrutinib ist ein starker kleinmolekularer („small-molecule“) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor. Ibrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest (Cys-481) im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer anhaltenden Hemmung der enzymatischen Aktivität der BTK führt. BTK, ein Mitglied der Familie der Tec-Kinasen, ist ein wichtiges Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt, einschließlich Mantelzell-Lymphom (MCL), diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), folliculärem Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Die entscheidende Rolle von BTK bei der Signalübertragung durch die B-Zell-Oberflächenrezeptoren führt zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion von B-Zellen notwendig sind. In präklinischen Tumormodellen führte die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax zu einer verstärkten zellulären Apoptose und Anti-Tumor-Aktivität im Vergleich zu einem der beiden Wirkstoffe allein. Die BTK-Hemmung durch Ibrutinib erhöht die Abhängigkeit der CLL-Zellen von BCL-2, einem antiapoptotischen Protein, während Venetoclax BCL-2 hemmt, was zur Apoptose führt (1).</p> <p>Ibrutinib ist als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Kombination Ibrutinib + Venetoclax in der genannten Indikation bewertet.	

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: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ibrutinib.</p> <table border="1" data-bbox="331 699 1205 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 699 680 751">Indikation</th> <th data-bbox="680 699 1205 751">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 751 680 1353">erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL^{b,c}</td> <td data-bbox="680 751 1205 1353"> Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)^{d,e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab^{e,f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e,f} </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b,c}	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d,e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e,f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e,f}	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax:</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 Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p><i>oder</i></p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ^{b,c}	Ibrutinib oder Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) ^{d,e} oder Bendamustin in Kombination mit Rituximab ^{e,f} oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab^{e,f}					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten handelt (z. B. Stadium C nach Binet).</p> <p>c. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>e. Als genetische Risikofaktoren werden nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse folgende Faktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation/ einer <i>unmutierten</i> ($\leq 2\%$) „immunoglobulin heavy chain variable region“ (IGHV).</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren für die eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist. Gemäß G-BA sind dies Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre</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)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie < 65 Jahre, für die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbidität eine Therapie mit FCR nicht geeignet ist.</p> <p>17p-Deletion: Deletion im kurzen Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette; TP53-Mutation: Mutation des Tumorproteins p53</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p>	
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Es wurden Daten aus der noch laufenden, multinationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „GLOW“ (2) zum direkten Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax (IV) mit Chlorambucil + Obinutuzumab (CO) bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) eingereicht. In die Studie „GLOW“ wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kamen oder nicht. Aus diesem Grund, ist nur eine Teilpopulation für diese Nutzenbewertung relevant. Dies sind 23 Patientinnen und Patienten im IV-Arm und 24 im CO-Arm. Diese Teilpopulation ist jedoch viel zu klein, sodass Zweifel bestehen an der erreichten</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation</i></p> <p>In die Studie GLOW wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob für sie eine Therapie mit FCR infrage kam oder nicht. Die im Vergleichsarm verabreichte Chemoimmuntherapie bestehend aus Chlorambucil und Obinutuzumab ist jedoch entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine FCR-Therapie nicht infrage kommt. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier sowie in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen einer Teilpopulation vor, die seiner Ansicht nach den Kriterien für eine Behandlung mit Chlorambucil und Obinutuzumab entspricht.</p> <p>Zur Bildung der relevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie GLOW zieht der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Kriterien (Alter, Nierenfunktion,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistischen Power und insbesondere auch hinsichtlich der Detektion von Unterschieden bei den sekundären Endpunkten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beschreibt selbst, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme. Der pU wendet aus diesem Grund die Anhebungsregel (3) an und beschreibt, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne. In der vorliegenden Situation argumentiert der pU, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Dies ist in der Studie GLOW jedoch nicht der Fall. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit CO eine Therapie, die für diese Population nicht der ZVT des G-BA entspricht. Gemäß der Vorgabe des G-BA ist CO nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die zudem eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. In der nicht-Zielpopulation waren bspw. nachweisbar bei 109 (66,5 %) der Patientinnen und Patienten ein unmutierter IGHV-Status (IGHV: variable Region der Immunglobulin-Schwerkette) sowie bei 9 (5,5 %) eine TP53-Mutation. Diese (molekular-)genetischen Veränderungen gelten als Risikofaktoren. Das IQWiG beurteilt deshalb das Vorgehen</p>	<p>Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, 17p-, TP53-, und IGHV-Mutationsstatus) heran, die eine Nichteignung für eine FCR-Therapie bedingen können.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Kriterien werden vom G-BA als ausreichend angesehen, die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation hinreichend abzubilden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien betrachtet der pharmazeutische Unternehmer somit insgesamt nur 47 (22,3 %) der 211 Patientinnen und Patienten der Studie GLOW (Ibrutinib + Venetoclax-Arm N = 23; Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm N = 24).</p> <p><i>Gesamtpopulation - Anwendung der Anhebungsregel</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wendet der pharmazeutische Unternehmer die Anhebungsregel an. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass es durch die Bildung der Teilpopulation zu einer Verringerung der Power komme und, dass für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel unter bestimmten Voraussetzungen in der relevanten Teilpopulation einer Studie ein Test auf einen Effekt zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % statt der üblichen 5 % durchgeführt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne.</p> <p>In der vorliegenden Situation argumentiert der pharmazeutische Unternehmer, dass die relevante Teilpopulation und die gesamte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des pU zur Anwendung der Anhebungsregel als nicht sachgerecht. Dieser Beurteilung stimmt die AkdÄ ausdrücklich zu.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie GLOW ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS) sowie Endpunkte der Endpunktkategorien</p>	<p>Studienpopulation medizinisch vergleichbare Patientenkollektive seien, und somit eine für die Anwendung der Anhebungsregel notwendige Voraussetzung erfüllt sei. Die nicht-Zielpopulation der Studie GLOW erhielt im Vergleichsarm mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab jedoch eine Therapie, die für diese Population nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie GLOW dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die Kriterien wurden in der Studie GLOW modifiziert, sodass das Auftreten einer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Nebenwirkungen. Das PFS ist für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p>	<p>isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose allein nicht als Krankheitsprogression berücksichtigt wurde.</p> <p>Unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist das PFS im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind für die Interpretation potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, die Krankheitsprogression gemäß Definition in der Studie mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen vier Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt war präspezifiziert und erfolgte am 26.02.2021. Der zweite Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 19.08.2021. Der dritte Datenschnitt vom 17.01.2022 war nicht präspezifiziert und wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gefordert. Der vierte Datenschnitt vom 25.08.2022 war nicht präspezifiziert und erfolgte mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation.</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation für den nicht präspezifizierten vierten Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU in Modul 4A seines Dossiers Auswertungen zum ersten Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese in der Folge nicht weiter erhoben wurden. Da der vierte Datenschnitt weder präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde angefordert war, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Für die Nutzenbewertung sind demzufolge vor allem die Ergebnisse der</p>	<p>Aus den vorliegenden Daten der Studie GLOW geht nicht hervor, dass das unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verlängerte PFS mit einer Verbesserung der Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) oder Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation zum dritten Datenschnitt vom 17.01.2022 relevant, da dieser Datenschnitt im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert wurde. Da diese Ergebnisse nicht vorliegen, sieht das IQWiG das Dossier als unvollständig und einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dieser Einschätzung folgt die AkdÄ.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns ergibt sich zudem ein hohes Verzerrungspotenzial (4).</p> <p>Für die Analyse der Nebenwirkungsraten wurden zeitadjustierte Analysen verwendet. Zielführender wäre jedoch eine Betrachtung der kumulativen Inzidenzen gewesen.</p> <p>Da die im Dossier eingereichten Daten ungeeignet sind, wird auf eine detaillierte Betrachtung und Bewertung dieser Daten verzichtet. Die Analysen mit Anwendung der Anhebungsregel werden nicht einbezogen.</p> <p>Es ist festzuhalten, dass beim OS und der Morbidität in den regulären Analysen keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen bestanden.</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.</p> <p>Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</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>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Wegen der Vorlage eines nicht präspezifizierten und nicht von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnittes ist eine ereignisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen. Dass der von der EMA angeforderte Datenschnitt vom 17.01.2022 nicht vorgelegt wurde, beeinträchtigt zudem die Beurteilbarkeit. Der pU sollte diese Daten anlässlich einer Neubewertung des Zusatznutzens vorlegen.</p> <p>Obwohl ein relevanter Anteil von CLL-Patientinnen und Patienten in der Bevölkerung die Kriterien (v. a. Alter/Komorbidität sowie niedriges genetisches Risiko) erfüllt, ist die Teilpopulation sehr klein. Es ist nicht sachgerecht, die Signifikanzgrenzen mit der Begründung anzuheben, Teilpopulation und Gesamtpopulation seien vergleichbar. Eine Vergleichbarkeit ist nicht gegeben schon aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen.</p> <p>Ein signifikanter Überlebensvorteil ist für IV nicht ableitbar. Der deutliche Abfall der OS-Kurve im Kontrollarm nach ca. 2,5 Jahren begründet eine Analyse von Folgetherapien. Allerdings gab es laut Modul 4A nur in zwei Fällen im CO-Arm Folgetherapien. Diese Angabe ist jedoch unklar, da beim PFS im IV-Arm zwei Ereignisse von Progress und im CO-Arm 13 Ereignisse von Progress angegeben sind.</p>	<p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.</p> <p>Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab nur für Patientinnen und Patienten ohne genetische Risikofaktoren geeignet, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt. Auch die AkdÄ äußert sich in ihrer schriftlichen Stellungnahme dahingehend, dass eine Vergleichbarkeit der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation aufgrund der schlechteren Prognose und des schlechteren Ansprechens bei unmutiertem IGHV-Gen nicht gegeben ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Anwendung der Anhebungsregel vom G-BA als nicht sachgerecht angesehen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die Behandlungsstrategie an sich ist zu hinterfragen. Mit dem Einsatz eines BTK- plus eines BCL2-Inhibitors in der Erstlinie sind fast alle denkbaren medikamentösen Alternativen im Falle der Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie bereits eingesetzt worden.</p> <p>Zusammenfassend teilt die AkdÄ die Einschätzung des IQWiG. Aufgrund der ungeeigneten Daten ist für die Kombination IV in der vorliegenden Indikation der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für die Kombination Ibrutinib + Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patientinnen und Patienten 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, kein Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt.</p> <p>Für 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 für Erwachsene mit genetischen Risikofaktoren legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. NV J-CI: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2022.
2. Kater AP, Owen C, Moreno Cea: Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. NEJM Evid 2022; 1: 1-13.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 638 Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 22. Mai 2023). Köln, 20. Juni 2018.
4. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.

5.6 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	13. Mai 2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH nimmt hiermit Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG vom 2. Mai 2023 (2023-02-01-D-911). Die Dossierbewertung bezieht sich auf den Wirkstoff Ibrutinib und das folgende Anwendungsgebiet: Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Die BeiGene Germany GmbH vertreibt seit November 2023 in Deutschland das Arzneimittel Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib im gleichen Anwendungsgebiet:</p> <p><i>Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</i></p> <p>Dementsprechend ist die BeiGene Germany GmbH berechtigt eine Stellungnahme einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
Seite I.8. Zeile 1ff.	<p><i>Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation für den nicht präspezifizierten 4. Datenschnitt vom 25.08.2022 vor. Nur für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zum 1. Datenschnitt vom 26.02.2021 vor, da diese in der Folge nicht weiter erhoben wurden. Da der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine Bewertung des Datenschnitts vom 25.08.2022 wäre im Sinne der Transparenz begrüßenswert gewesen. Der Bewertung liegen keine Daten zugrunde, das Ergebnis wird somit nur formaler Art sein, die Aussagekraft der Bewertung ist dementsprechend sehr gering.</p>	<p>Im Dossier liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 26. Februar 2021: präspezifizierte primäre Analyse, nach Erreichen von 89 PFS-Ereignissen (geplant waren 71 Ereignisse). – 4. Datenschnitt vom 25. August 2022: nicht präspezifizierter Datenschnitt mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation. <p>Vor dem Hintergrund, dass der 4. Datenschnitt weder präspezifiziert war, noch von einer Zulassungsbehörde angefordert wurde, lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse des 4. Datenschnitts werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 (nicht präspezifiziert, jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angeforderter Datenschnitt) nach.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
		der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose einer CLL. Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist indiziert als bei Pat. mit einer zuvor unbehandelten CLL. 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 ibrutinib / Venetoclax 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="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR (Alter <65 Jahre) oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR (Alter <65 Jahre) oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppe	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	Ibrutinib oder Ibrutinib / Anti-CD20 AK oder FCR (Alter <65 Jahre) oder Bendamustin / Rituximab oder Chlorambucil / Anti-CD20 AK	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet den früheren Therapiestandard, ist allerdings aufgrund des raschen Wissenszuwachses nicht mehr aktuell. Weitere, in der Erstlinientherapie eingesetzte Arzneimittel sind Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab, Acalabrutinib (+/-Obinutuzumab), Ibrutinib (+/-Obinutuzumab) und Zanubrutinib. Die Kombinationen Bendamustin / Rituximab, FCR und Chlorambucil / Obinutuzumab werden aktuell nicht mehr in der Erstlinientherapie empfohlen.• Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie GLOW um Vergleich von Ibrutinib / Venetoclax versus Obinutuzumab / Chlorambucil. Die Therapie im Ibrutinib / Venetoclax-Arm erfolgte über etwa 14 Monate (Fixed Duration). Der Zulassung lagen auch die Daten der einarmigen Phase-II-Studie CAPTIVATE zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ibrutinib / Venetoclax mit ebenfalls zeitlich begrenzter Therapiedauer zugrunde.• Zur Ableitung eines Zusatznutzens beschränkt sich der pU auf die Darstellung der Daten von 47 Pat. mit Vorliegen genetischer Risikofaktoren (IGHV unmutiert), die nicht für eine Therapie mit Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR) geeignet sind.• Ibrutinib / Venetoclax führte gegenüber Obinutuzumab / Chlorambucil zu einer signifikanten Steigerung der Rate von Pat. ohne Nachweis minimaler Resterkrankung (uMRD). Der Einfluss auf die uMRD-Rate wurde in CAPTIVATE bestätigt.• Ibrutinib / Venetoclax führte gegenüber Obinutuzumab / Chlorambucil zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) und zu einer	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 6 der 47 Pat. verstorben. Auch in der Gesamtstudie war in den vorgeplanten Analysen eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit mit Ibrutinib / Venetoclax nachweisbar.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in beiden Studienarmen gleich hoch, allerdings war der Erfassungszeitraum unter Ibrutinib / Venetoclax deutlicher länger.• Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Auswahl der Datenschnitte. <p>Die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib / Venetoclax ist hoch wirksam. Die Festlegung eines Zusatznutzens im deutschen Versorgungskontext ist inhaltlich aufgrund der sehr eingeschränkten Verwendung des Kontrollarms Obinutuzumab / Chlorambucil wenig sinnvoll.</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>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</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.	
<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> <p>Die Therapiewahl orientiert sich bei der CLL an spezifischer therapielimitierender Komorbidität (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen), am molekularen und zytogenetischen Status und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Die Therapiestruktur der Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[asymptotisch inaktive Erkrankung] --> B[alle] B --> C[watch & wait?] D[symptomatisch, aktive Erkrankung¹] --> E[keine del(17p13)/TP53mut kein komplexer KaryotypStatus] D --> F[del(17p13)/TP53mut und / oder komplexer Karyotyp] D --> G[gebrechlich no go] E --> H[IGHV mutiert⁴] E --> I[IGHV unmutiert⁴] H --> J[Obinutuzumab + Venetoclax] J --> K[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab²] K --> L[Ibrutinib + Venetoclax] I --> M[Acalabrutinib +/- Obinutuzumab oder Zanubrutinib oder Ibrutinib +/- Obinutuzumab²] M --> N[Obinutuzumab + Venetoclax] N --> O[Ibrutinib + Venetoclax] F --> P[alle¹] P --> Q[Acalabrutinib oder Zanubrutinib oder Ibrutinib²] Q --> R[Obinutuzumab + Venetoclax] R --> S[Ibrutinib + Venetoclax] G --> T[BSC³] C --> H C --> I C --> P C --> T </pre> <p>¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 ² watch & wait – abwartendes Verhalten; ³ BSC – beste supportive Behandlung (best 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

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>Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) der ersten Generation. Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wurde zuerst bei Pat. mit rezidivierender/refraktärer CLL getestet, dann in der Erstlinientherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Daten zur Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Erstlinientherapie der CLL</i></p> <table border="1" data-bbox="163 1013 1373 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1013 315 1193">Studie</th> <th data-bbox="315 1013 526 1193">Pat.</th> <th data-bbox="526 1013 698 1193">Kontrolle</th> <th data-bbox="698 1013 840 1193">Neue Therapie</th> <th data-bbox="840 1013 925 1193">N¹</th> <th data-bbox="925 1013 1061 1193">uMRD²</th> <th data-bbox="1061 1013 1229 1193">PFÜ³ (HR⁴)</th> <th data-bbox="1229 1013 1373 1193">ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1193 315 1396">GLOW [6], Dossier</td> <td data-bbox="315 1193 526 1396">Erstlinie, Alter ≥ 65 Jahre oder</td> <td data-bbox="526 1193 698 1396">Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="698 1193 840 1396">Ibrutinib + Venetoclax</td> <td data-bbox="840 1193 925 1396">211</td> <td data-bbox="925 1193 1061 1396">21,0 vs 55,7⁶</td> <td data-bbox="1061 1193 1229 1396">21,0 vs n.e.⁸ 0,216⁷</td> <td data-bbox="1229 1193 1373 1396">n.e. vs n.e.⁸ 0,487⁷</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	uMRD ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵	GLOW [6], Dossier	Erstlinie, Alter ≥ 65 Jahre oder	Obinutuzumab + Chlorambucil	Ibrutinib + Venetoclax	211	21,0 vs 55,7 ⁶	21,0 vs n.e. ⁸ 0,216 ⁷	n.e. vs n.e. ⁸ 0,487 ⁷	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	uMRD ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵										
GLOW [6], Dossier	Erstlinie, Alter ≥ 65 Jahre oder	Obinutuzumab + Chlorambucil	Ibrutinib + Venetoclax	211	21,0 vs 55,7 ⁶	21,0 vs n.e. ⁸ 0,216 ⁷	n.e. vs n.e. ⁸ 0,487 ⁷										

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	< 65 Jahre, CIRS > 6 oder Kreatinin Clearance < 70 ml/min, keine del(17)(p13.1)				p < 0,001	p < 0,001	p = 0,0233	
Dossier	s. o. und IGHV mutiert	Obinutu- zumab + Chlor- ambucil	Ibrutini b + Veneto- clax	47		40,4 vs n. e. ⁹ 0,13 ⁷ p = 0,0017	n.e. vs n.e. ⁸ 0,21 ⁷ p = 0,1112	
CAPTIVA TE [7]	Erstlinie, Alter <70 Jahre keine del(17)(p13.1)		Ibrutini b + Veneto- clax	136	60	n. e.	n.e.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² uMRD – keine minimale Resterkrankung nachweisbar; 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;</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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 Ibrutinib</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 entspricht dieser nicht mehr dem aktuellen Standard. Heute wird in der Regel eine Zytostatika-freie Therapie empfohlen. Diese besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BTK-Inhibitor <ul style="list-style-type: none"> o als Monotherapie (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) o in Kombination mit dem Anti-CD20 Antikörper Obinutuzumab (nur für Acalabrutinib und Ibrutinib) - Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab - Ibrutinib / Venetoclax <p>Aufgrund der besseren Verträglichkeit werden als BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib in der Erstlinientherapie bevorzugt empfohlen.</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 Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax:</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 Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) <p><i>oder</i></p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
		<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 style="text-align: center;"><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)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis von Zulassung und Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie GLOW zum Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax versus Obinutuzumab + Chlorambucil. Die Rekrutierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Aus der Gesamtkohorte wurden aufgrund der Maßgaben des Nutzenbewertungsverfahrens vom pU Pat. identifiziert, die einen mutierten IGHV-Status hatten und für eine Therapie mit FCR nicht geeignet waren.</p> <p>Basis des Dossiers sind Datenschnitte vom 26. Februar 2021 und vom 25. August 2022.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax liegen aus der Studie GLOW Ergebnisse im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie GLOW heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: DGHO

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 Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind. Für die vorliegende Bewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität (außer Progressionsfreies Überleben) und gesundheitsbezogene Lebensqualität der präspezifizierte Datenschnitt vom 26. Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, und unerwünschte Ereignisse (UE) der von der EMA angeforderte 3. Datenschnitt vom 17. Januar 2022 herangezogen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Primäranalyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen [6]. Mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich eine signifikante Überlegenheit von Ibrutinib / Venetoclax gegenüber dem Kontrollarm [8].</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. In der Primäranalyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen [6].</p>	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab.

Stellungnehmer: DGHO

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>In der dem Dossier zugrunde liegenden Analyse überkreuzen sich die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier-Analyse nach 26 Monaten, danach zeigen Pat. im Obinutuzumab-/Chlorambucil-Arm einen ungünstigeren Verlauf.</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 Gesamtstudie und in der Dossier-Kohorte war das progressionsfreie Überleben im Ibrutinib-/Venetoclax-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm statistisch signifikant verlängert (Hazard Ratio lag bei 0,13). Patienten mit unmutiertem IGHV-Status schnitten jedoch innerhalb der Ibrutinib/Venetoclax-Therapiegruppe schlechter ab als Patienten mit einem mutierten IGHV.</p>	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie GLOW dar. Es ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die Kriterien wurden in der Studie GLOW modifiziert, sodass das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose allein nicht als Krankheitsprogression berücksichtigt wurde.</p> <p>Unter Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ist das PFS im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab statistisch signifikant verlängert.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>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.</p> <p>Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind für die Interpretation potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, die Krankheitsprogression gemäß Definition in der Studie mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten der Studie GLOW geht nicht hervor, dass das unter Ibrutinib in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
		Venetoclax verlängerte PFS mit einer Verbesserung der Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) oder Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Ausgewertet im Dossier wurden die Raten der Pat. ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung (uMRD). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib/Venetoclax.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurde mittels der EQ-5D-VAS und der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergeben sich weder positive noch negative Effekte für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lagen in der ersten Analyse von GLOW mit 68,9 vs 67,6% gleich hoch. Allerdings waren die Erfassungsräume mit 13,8 vs 5,1 Monaten deutlich unterschiedlich.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i></p>	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Table 2. Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in 5% or More of Either Arm and Grade 5 Adverse Events Occurring in Any Patient Population.^{*,‡}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Ibrutinib-Venetoclax (n=106)</th> <th colspan="2">Chlorambucil-Obinutuzumab (n=106)</th> </tr> <tr> <th>Treatment exposure — mo, median (range)</th> <td colspan="2">13.8 (0.7–19.5)</td> <td colspan="2">5.1 (1.8–7.9)</td> </tr> <tr> <th>Adverse events — n (%)</th> <th>Grade 3/4</th> <th>Grade 5</th> <th>Grade 3/4</th> <th>Grade 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with ≥1 adverse events</td> <td>73 (68.9)</td> <td>7 (6.6)</td> <td>71 (67.6)</td> <td>2 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia[†]</td> <td>37 (34.9)</td> <td>0</td> <td>52 (49.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infections and infestations[‡]</td> <td>16 (15.1)</td> <td>2 (1.9)[§]</td> <td>11 (10.5)</td> <td>1 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea[¶]</td> <td>11 (10.4)</td> <td>0</td> <td>1 (1.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>8 (7.5)</td> <td>0</td> <td>2 (1.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Atrial fibrillation</td> <td>7 (6.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>6 (5.7)</td> <td>0</td> <td>21 (20.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hyponatremia</td> <td>6 (5.7)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Cardiac failure</td> <td>3 (2.8)</td> <td>1 (0.9)[§]</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sinus node dysfunction</td> <td>1 (0.9)</td> <td>1 (0.9)[§]</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Cholestasis</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Sudden death</td> <td>0</td> <td>2 (1.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ischemic stroke</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Malignant neoplasm</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Cardiac arrest</td> <td>0</td> <td>1 (0.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Tumor lysis syndrome</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6 (5.7)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Am häufigsten unter Ibrutinib/Venetoclax traten Neutropenie und Infektionen auf. Die Rate an Vorhofflimmern lag bei 6,6%, die Rate arterieller Hypertonie bei 7,5%. Im Ibrutinib/Venetoclax-Arm wurden 7 tödliche AEs auf 106 Patienten (6,6%) dokumentiert,</p>		Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=106)		Treatment exposure — mo, median (range)	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)		Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5	Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)	Neutropenia [†]	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0	Infections and infestations [‡]	16 (15.1)	2 (1.9) [§]	11 (10.5)	1 (0.9)	Diarrhea [¶]	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0	Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0	Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0	Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0	Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0	Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9) [§]	0	0	Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9) [§]	0	0	Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	Sudden death	0	2 (1.9)	0	0	Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0	Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0	Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0	Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0	
	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=106)																																																																																														
Treatment exposure — mo, median (range)	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)																																																																																														
Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5																																																																																													
Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)																																																																																													
Neutropenia [†]	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0																																																																																													
Infections and infestations [‡]	16 (15.1)	2 (1.9) [§]	11 (10.5)	1 (0.9)																																																																																													
Diarrhea [¶]	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0																																																																																													
Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0																																																																																													
Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0																																																																																													
Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0																																																																																													
Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0																																																																																													
Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9) [§]	0	0																																																																																													
Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9) [§]	0	0																																																																																													
Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)																																																																																													
Sudden death	0	2 (1.9)	0	0																																																																																													
Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0																																																																																													
Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0																																																																																													
Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0																																																																																													
Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0																																																																																													

Stellungnehmer: DGHO

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)
	wobei im Vergleichsarm nur 2 fatale Ereignisse berichtet wurden (2/105, entsprechend 1.9%).	
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG befasst sich vor allem mit der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende Aus- und Bewertung der Daten des Dossiers erfolgt nicht.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Daten des Dossiers auf der Basis von GLOW und die ergänzenden Daten aus CAPTIVATE zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit der Kombination Ibrutinib / Venetoclax in der Erstlinientherapie von Pat. mit behandlungspflichtiger CLL. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>In Deutschland hat sich die Kombination Obinutuzumab / Chlorambucil nicht für die Erstlinientherapie der CLL durchgesetzt. Entsprechend ist der Vergleich der Kombination Ibrutinib / Venetoclax mit Obinutuzumab / Chlorambucil wissenschaftlich korrekt, im Kontext einer nationalen Nutzenbewertung aber wenig aussagekräftig.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

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>Endpunkte</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Datenschnitte waren (erfreulicherweise) nur wenige Pat. verstorben. Wir gehen heute davon aus, dass viele Pat. mit CLL eine normale Lebenserwartung hat. Das ist sowohl durch die Effektivität der Erstlinientherapie, die Effektivität von Folgetherapien als auch durch konkurrierende Todesursache beim betagten Patientenkollektiv bedingt. Entsprechend ist die Gesamtüberlebenszeit nur sehr eingeschränkt für die Arzneimittelbewertung geeignet. Umso bemerkenswerter ist der signifikante Vorteil der Ibrutinib-Venetoclax Kombination in der GLOW Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens, trotz einer erhöhten Rate an tödlichen AEs im Ibrutinib / Venetoclax-Arm. In den großen, Standard-setzenden Studien wird derzeit auch oft die minimale Resterkrankung als Endpunkt verwendet.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag in den beiden Studienarmen von GLOW gleich hoch. Angesichts der mehr als doppelt so langen Beobachtungszeit im Ibrutinib / Venetoclax-Arm ist das ein positiver Wert für diese Kombination. Die erhöhte Rate von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie ist Ibrutinib zuzuschreiben, und kann zukünftig durch Verwendung von BTK-Inhibitoren der nächsten Generationen reduziert werden.</p> <p>Ibrutinib / Venetoclax ist eine hoch wirksame Option in der Primärtherapie von Pat. mit behandlungsbedürftiger CLL.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, Januar 2023. <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. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
4. <http://www.gekid.de>
5. 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)
6. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al.: Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities NEJM Evidence May 13, 2022;1(7) [DOI:10.1056/EVIDoa2200006](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006)
7. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 139:3278-3289, 2022. [DOI:10.1182/blood.2021014488](https://doi.org/10.1182/blood.2021014488)
8. Niemann CU, Munir T, Moreno C et al.: First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 140 (Suppl 1):228-230, 2022. [Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax \(Ibr+Ven\) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab \(Clb+O\): The Glow Study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/228/2022)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ibrutinib (D-911)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Juni 2023
von 12:00 Uhr bis 13:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Nejad-Asgari

Herr Brand-Weiner

Frau Theisen

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

Frau Dr. Hülsmans

Frau Menacher

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)**:

Frau Dr. Lehmann

Herr Dr. Klee

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

Frau Dr. Bocuk

Frau Dr. Khageh Hosseini

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Eichhorst

Herr Prof. Dr. Wendtner

Herr Prof. Dr. Schetelig

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Spehn

Herr Prof. Dr. Wiedemann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind wieder an unserem Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Ibrutinib. Das neue Anwendungsgebiet ist die Behandlung nicht vorbehandelter CLL. Basis der heutigen Anhörung sind das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier und die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. April dieses Jahres, zu der zum einen selbstverständlich der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH Stellung genommen hat; zum anderen haben Lilly, BeiGene Germany, AbbVie Deutschland, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller dazu Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Sindern, Frau Nejad-Asgari, Herr Brand-Weiner und Frau Theisen zugeschaltet. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann zugeschaltet; Frau Professor Dr. Eichhorst für die DGHO wird zunächst mit einem Fragezeichen versehen. Des Weiteren sind für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wendtner und Herr Professor Dr. Schetelig zugeschaltet. Für die AkdÄ sind uns Herr Professor Wiedemann und Herr Dr. Spehn zugeschaltet. Für BeiGene sind Frau Dr. Hülsmans und Frau Menacher zugeschaltet, für AbbVie ist es Frau Dr. Lehmann; bei Herrn Dr. Klee von AbbVie wird zunächst ein Fragezeichen vermerkt. Für Lilly sind Frau Dr. Bocuk und Frau Dr. Khageh Hosseini zugeschaltet, ebenso Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung. Wer macht das? – Herr Sindern, Sie?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie immer: bewährte Arbeitsteilung. – Bitte schön, Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten hier in diesem Stellungnahmeverfahren.

Ich stelle Ihnen zunächst meine Kolleginnen und den Kollegen vor: Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Herr Brand-Weiner und Frau Theisen. Verantwortlich für Ibrutinib in der Medizinabteilung ist Frau Nejad-Asgari. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Zulassung für die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax ist für Ibrutinib bereits die vierte in der Erstlinientherapie der CLL. Für diese Therapielinie liegen bereits Langzeitdaten zur kontinuierlichen Anwendung von Ibrutinib mit bis zu acht Jahren Nachbeobachtungszeit vor. Die neue Zulassung ist insofern etwas Besonderes, weil es die erste zeitlich begrenzte Therapie mit einem BTKI ist.

Die zeitliche Begrenzung der Therapie spielt eine wichtige Rolle: Zum einen ermöglicht sie Patientinnen und Patienten eine therapiefreie Zeit; zum anderen wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko der Bildung von Resistenzmutationen verringert. Man

weiß aus der Anwendung von Ibrutinib und Venetoclax als Einzelsubstanzen in der kontinuierlichen Gabe, dass sich diese Mutationen in der Regel erst nach einer Therapiedauer entwickeln, die länger ist als die der Behandlung mit der Kombination Ibrutinib plus Venetoclax. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich eine starke Rationale für die Bedeutung, die eine zeitlich befristete Therapie gerade in der ersten Therapielinie haben kann. Damit ist die Hoffnung verbunden, dass in der Rezidivtherapie zum Beispiel Ibrutinib oder andere BTKIs oder Venetoclax erneut eingesetzt werden können. Dafür, dass das möglich ist, liegen erste Daten vor.

In der neuen Leitlinie wird die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib plus Venetoclax bereits als eine der empfohlenen Kombinationen der Erstlinientherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten aufgeführt. Die Evidenz dafür resultiert vor allem aus der Studie GLOW. In den Leitlinien wird eine Unterscheidung bezüglich des genetischen Risikos vorgenommen. Dabei wird in Hochrisikopatienten einerseits und Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko andererseits unterteilt. Das hohe Risiko ist insbesondere durch TP53- und del-17p-Mutationen charakterisiert, die bei Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko nicht vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mit geringem oder intermediärem genetischem Risiko unterscheiden sich gemäß Leitlinie im IGHV-Mutationsstatus, wobei eine IGHV-Mutation mit einem geringen Risiko assoziiert ist.

Die Studie GLOW untersucht Patientinnen und Patienten mit einem geringen bis intermediären genetischen Risiko. Zu dieser Studie will ich zwei Punkte besonders hervorheben: Die Studie ist erstens eine besondere Studie, weil wir ein ausgesprochen altes und komorbides Patientenkollektiv untersucht haben; das mediane Alter beträgt 71 Jahre, die Altersspanne liegt zwischen 47 und 93 Jahren. Die Patientinnen und Patienten zeichnen sich zudem durch eine Vielzahl an Begleiterkrankungen aus, in der Mehrzahl internistische. Diese Population repräsentiert in besonderer Weise die klinische Praxis und entspricht der Realität der Versorgung.

Zweitens belegt die Studie einen Überlebensvorteil, und das erstmals für eine zielgerichtete, zeitlich begrenzte Therapie. Es gibt nur wenige Studien in der Erstlinientherapie, die einen Überlebensvorteil gegen eine Chemoimmuntherapie zeigen konnten. Zwei davon wurden mit Ibrutinib-Kombinationen durchgeführt. Die Studie GLOW zeigt erstmals für die zeitlich begrenzte Therapie einen Vorteil gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab.

Die neue Leitlinie für die Erstlinientherapie der CLL ist auf der Grundlage der Evidenz entstanden, die moderne Therapien im Vergleich zu Chemoimmuntherapien gezeigt haben. Der Vergleich mit Chemoimmuntherapien ist die Grundlage, auf der die Leitlinien in der aktuellen Form basieren, auch wenn die Chemoimmuntherapie nur noch in Teilen der Erstlinie als zVT eine Rolle spielt.

Für die Nutzenbewertung haben wir eine bewertungsrelevante Teilpopulation zugeschnitten. Das ist die Population mit mutiertem IGHV-Status, für die die Kombination aus Chlorambucil und Obinutuzumab als zVT genannt ist. Dabei unterscheiden sich die beiden Teilpopulationen im Wesentlichen nur durch den IGHV-Status. Der Überlebensvorteil bei einer Behandlung mit der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax zeigt sich in der Gesamtstudie und gleichermaßen in beiden Teilpopulationen. Das gilt bezogen auf den Unterschied im Punktschätzer und auf die Differenz des Anteils an verstorbenen Patienten. Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,49 und liegt in beiden Teilpopulationen jeweils deutlich

unter 1. Die Differenz im Anteil verstorbener Patienten beträgt etwa 15 Prozent in der Gesamt- und in beiden Teilpopulationen.

Die Gesamtstudienpopulation der GLOW ist mit der bewertungsrelevanten Teilpopulation hinsichtlich der patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika medizinisch vergleichbar, und der Vorteil durch die Kombination aus Ibrutinib plus Venetoclax ist für alle Patienten mit geringem oder intermediärem genetischem Risiko gegeben. Die Gesamtpopulation erlaubt somit die Aussage über die bewertungsrelevante Teilpopulation. Daher kann aus unserer Sicht der beträchtliche Zusatznutzen für das Gesamtüberleben der bewertungsrelevanten Teilpopulation im Vergleich zur zVT ausgesprochen werden.

Der Überlebensvorteil aus der Studie GLOW für alte und komorbide Patientinnen und Patienten mit geringem bis intermediärem genetischem Risiko wird gestützt durch die Ergebnisse der anderen Zulassungsstudie, CAPTIVATE. Die Studie untersucht einerseits ein im Median 10 Jahre jüngeres Patientenkollektiv; andererseits wurden hier auch genetische Hochrisikopatienten mit del 17p und TP53 eingeschlossen. Dabei liegt die Überlebensrate nach einer medianen Beobachtungszeit von vier Jahren bei 98 Prozent in der Gesamtpopulation und 96 Prozent bei den Hochrisikopatienten.

In der Nutzenbewertung des IQWiG wird das Dossier auf der Grundlage des vierten Datenschnitts als inhaltlich unvollständig bezeichnet. Wir hoffen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme diesen Vorwurf ausräumen konnten. Wir haben dort die Ergebnisse des prä-spezifizierten dritten Datenschnitts verglichen, um die Konsistenz mit dem vierten Datenschnitt zu belegen. Aus unserer Sicht sollte der vierte Datenschnitt herangezogen werden, da er mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum die reifsten, belastbarsten Daten zum Zeitpunkt der Dossiererstellung darstellt.

Der Überlebensvorteil, der sich im vierten Datenschnitt gezeigt hat, konnte mittlerweile durch den für die EMA durchgeführten fünften Datenschnitt mit 52 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Die Hazard Ratios für das OS sind im vierten und fünften Datenschnitt mit 0,49 beziehungsweise 0,46 fast gleich, und mit der Reife der Daten werden Konfidenzintervalle enger. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Die Frage, die ich stellen wollte, war folgende: Wann wären die Analysen zum fünften Datenschnitt in Bezug auf die Nutzenbewertung relevanter Teilpopulationen verfügbar? Ich habe Sie jetzt so verstanden: Den fünften Datenschnitt haben Sie, und ihn haben Sie der EMA auch schon vorgelegt. Ist das richtig? – Frau Theisen.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Der fünfte Datenschnitt wird der EMA im August dieses Jahres vorgelegt. Er wurde im Februar durchgeführt. Wir haben jetzt die ersten Analysen einsehen können. Allerdings ist er noch nicht vollumfänglich ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; also August. Sie haben den dritten Datenschnitt deshalb nicht genommen, sondern den vierten, weil Sie die neuesten Daten vorlegen wollten. Sie haben deshalb nicht den prädefinierten dritten Datenschnitt eingereicht, sondern uns jetzt in den nachgereichten Unterlagen nochmals dargelegt, dass die Ergebnisse zwischen drittem und viertem Datenschnitt eben gleichgerichtet sind. Das sage ich auch deshalb, weil eine Frage war, wieso nicht der dritte, sondern der vierte Datenschnitt vorgelegt wurde: Sie wollten also die aktuelleren Daten vorlegen. – Herr Sindern?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Richtig, das ist korrekt. Wir haben in der Stellungnahme den dritten Datenschnitt gezeigt, um die Konsistenz darzustellen, und der vierte Datenschnitt ist der mit den reifsten Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die Auswertung des Gesamtüberlebens im fünften Datenschnitt zeigt auch jetzt für diesen wichtigen Endpunkt, dass das ein stetiger und kontinuierlicher Verlauf ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich kann nur wiederholen, was Herr Sindern sagte: Der vierte Datenschnitt ist derjenige mit dem längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum und sollte deswegen herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann stelle ich jetzt fürs Protokoll noch fest, dass Herr Professor Eichhorst zugeschaltet ist, ebenso Frau Klee von der Firma AbbVie.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): *Frau Professor Eichhorst!*)

– Frau Professor Eichhorst; Entschuldigung.

(Herr Klee (AbbVie): Und *Herr Klee*, aber danke schön! Sorry für die IT-Probleme!)

– Okay. – Dann gebe ich jetzt das Wort an Herrn Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe noch eine Rückfrage zu dem letzten Punkt, nämlich zu dem dritten und vierten Datenschnitt. Die Dossievorlagen sind Ihnen sicherlich bekannt. Sie sind einsehbar, und es ist auch nicht das erste Dossier, das Sie einreichen.

Ich frage mich dann schon, warum Sie, wenn Sie beabsichtigen, Daten über einen möglichst langen Zeitraum vorzulegen, dann gleichzeitig nur einen nicht präspezifizierten Datenschnitt vorlegen, der zufälligerweise auch der erste ist, bei dem das OS für die Gesamtpopulation signifikant ist, und warum Sie nicht zumindest zusätzlich noch den dritten Datenschnitt mit vorgelegt haben, um genau diese von Ihnen jetzt postulierte Konsistenz auch noch prüfen zu können. Das verstehe ich immer noch nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich übergebe an Herrn Sindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Also, wir wollten einen maßgeblichen Datenschnitt einreichen; das war für uns der vierte. Ich hoffe, dadurch, dass wir in der schriftlichen Stellungnahme diese Konsistenz zeigen konnten und es auch jetzt für das Gesamtüberleben im fünften Datenschnitt zeigen konnten, können wir insbesondere zeigen, dass der signifikante Vorteil im vierten Datenschnitt kein Zufall war. Ich denke, das wird aus dem Verlauf dieser Zahlen sehr eindeutig. Es ist auch nicht das erste Dossier, bei dem wir einen vergleichbaren Datenschnitt wie jetzt den vierten eingereicht haben. Dadurch, dass wir den dritten gezeigt haben, wird deutlich, dass das nicht ergebnisgetrieben war, sondern dass es sich hierbei wirklich um die reifsten Daten handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen, bitte! Bänke, Patientenvertretung? – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Was war konkret die Rationale, hier in diesem Anwendungsgebiet gegen einen der schwächstmöglichen Komparatoren zu vergleichen? Warum hat man nicht Ibrutinib als Komparator gewählt? Dann wäre es vielleicht auch möglich gewesen, diesen zusätzlichen Benefit von Venetoclax zu quantifizieren; so ist das leider nicht möglich. Was war also konkret die Rationale, Chlorambucil/Obinutuzumab und nicht Ibrutinib zu wählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Nejad-Asgari für den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Nejad-Asgari (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Frage, warum Chlorambucil und Obinutuzumab als Komparator gewählt wurden. Die Chemoimmuntherapie ist seit Jahren in der Erstlinie der CLL etabliert. Als die Studie GLOW konzipiert wurde, um diese zwei Therapieschemata mit zeitlicher Begrenzung in dieser First-Line Therapy der CLL zu vergleichen, war der Beginn April 2018. Die Zulassung von Venetoclax mit Obinutuzumab kam erst im März 2020, also etwa zwei Jahre später. Aus unserer Sicht von Janssen ist die Studie GLOW eine für den deutschen Versorgungskontext sehr relevante und aussagekräftige Studie, die sich eben für die Ableitung des Zusatznutzens eignet. Denn historisch gesehen wurde Chlorambucil/Obinutuzumab als Komparator gewählt, weil es zu diesem Zeitpunkt eine empfohlene, zeitlich begrenzte Therapie sowohl in den USA als auch nach EU-Richtlinien für ältere, unfitte Patientinnen und Patienten eben mit diesem geringen bis intermediären genetischen Risiko war. Deswegen wurde dieser Komparator oder diese Kombination gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe es nicht im Kopf: Wann war die Zulassung für Ibrutinib in der First Line?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Die genaue Zahl habe ich jetzt auch nicht, aber das müsste 2015 gewesen sein. Ich denke aber nicht, dass Ibrutinib bereits zu diesem Zeitpunkt als Komparator für solch eine Studie in Frage gekommen wäre. Ich glaube auch nicht, dass man sagen könnte, dass Chlorambucil/Obinutuzumab der schwächstmögliche Komparator in der Studie gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Okay. Dann habe ich Frau Ludwig vom GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine Frage bezüglich der Nebenwirkungen, und zwar sowohl an den pharmazeutischen unternehmer, der sie vielleicht beantworten kann, aber auch an die klinischen Stellungnehmer: In der Studie GLOW trat eine hohe Anzahl von Todesfällen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen in der Gesamtpopulation auf, ebenso eine hohe Rate von Therapieabbrüchen, deutlich höher als bei Chlorambucil/Obinutuzumab.

Zuerst meine Frage dazu an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie erklären Sie sich das? – Anschließend meine Frage an die klinischen Stellungnehmer: Wie beurteilen Sie gerade vor diesem Hintergrund das Nebenwirkungspotenzial oder das Nebenwirkungsprofil der Kombination Ibrutinib/Venetoclax?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pharmazeutischen Unternehmer hat sich Herr Sindern gemeldet. Danach würde ich die Experten durchgehen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja, Frau Ludwig, das waren zwei Teilfragen. Ich würde auf den ersten Teil eingehen und dann, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, an meine Kollegin abgeben.

Zunächst muss man die zeitlich unterschiedliche Dauer der Therapien bedenken. In den zeitadjustierten Analysen sehen Sie keinen Nachteil in den Raten. Da muss man die unterschiedliche Therapiedauer berücksichtigen. – Zu den Todesfällen selbst würde ich an meine Kollegin Nejad-Asgari übergeben.

Frau Nejad-Asgari (Janssen-Cilag): Um noch einmal auf Herrn Sinderns Aussage zurückzukommen: In der Studie sind für Ibrutinib/Venetoclax circa 14 Monate, genau 13,8 Monate, und für Chlorambucil/Obinutuzumab 6 Monate als Behandlungsdauer geplant. In dem von uns, also Janssen, eingereichten Dossier sind alle Details und Hintergründe der Patientinnen und Patienten mit diesen frühen oder auch allgemeinen Todesereignissen transparent auch für die Gesamtpopulation dargestellt.

Bei der Betrachtung der Todesfälle sollte man bitte beachten, dass es sich, wie schon erwähnt, um ein insgesamt sehr altes, komorbides Patientenkollektiv handelt. Unter anderem möchte ich erwähnen, dass es einen sehr hohen ECOG-Status bzw. CIRIS-Score gab, die ja stellvertretend für unterschiedliche, diverse internistische Grunderkrankungen stehen. Zudem besteht in Bezug auf die frühen Todesfälle die Möglichkeit, dass es sich auch um einen statistischen Zufall der Studie handeln oder ihm geschuldet sein könnte. Trotzdem liegt, wenn man bedenkt, welch sehr altes, komorbides Patientenkollektiv es war, hier zum ersten Mal bei einer zeitlich begrenzten, befristeten Therapie ein signifikant nomineller p -Wert im OS zugunsten von Ibrutinib und Venetoclax vor. – Dies zum ersten Teil der Frage; ich gehe gerne auch auf den zweiten Teil ein.

Sie hatten die Therapieabbrüche insgesamt erwähnt. Wie Herr Sindern schon erwähnt hat, kommen in der zeitadjustierten Betrachtung eben diese zwei unterschiedlichen Behandlungsdauern vor, und trotzdem handelt es sich hier um eine konsistente Darstellung der Nebenwirkungen mit dem bekannten Sicherheitsprofil. – Ich hoffe, damit Ihre Fragen geklärt haben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Wortmeldungen von Herrn Professor Wörmann, von Herrn Professor Wendtner und von Herrn Dr. Spehn. Wenn Frau Professor Eichhorst, Herr Professor Schetelig und Professor Wiedemann dann noch ergänzen möchten, dann bitte ich sie, auch die Hand zu heben. – Jetzt hat Herr Wörmann das Wort, anschließend Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur den kurzen Einstieg: Ganz grundsätzlich sind wir mit dem Konzept Venetoclax/Ibrutinib äußerst zufrieden. Frau Eichhorst kann das noch viel besser sagen, weil das auch in der dort laufenden Studie getestet wird. Die zeitlich begrenzte Therapie bei der CLL hat eine sehr hohe Attraktivität, und gerade auch im Bereich dieser Studie in Deutschland ist jetzt ein sehr differenziertes, initiales Management von Nebenwirkungen etabliert worden, um frühe Nebenwirkungen zu verhindern.

Die große Diskussion in dieser Studie bezieht sich darauf, ob in der Tat der Vergleichsarm der geeignete ist. Sicherlich gibt es Zweifel daran, ob das zum jetzigen Zeitpunkt noch geeignet ist, und deswegen ist es für uns im Moment so schwierig: Es gibt extrem hohe Sympathie für den Verum-Arm, für den Hauptarm, auch mit der begrenzten Therapie, aber eben Probleme, das direkt zu vergleichen.

Bezüglich der Todesfälle geht es, wenn ich es richtig gesehen habe, um zwei gegen sieben Todesfälle. Wir haben hier auch schon wiederholt diskutiert, dass es bei der Gruppe der BTK-Inhibitoren selbst bei Ibrutinib ein Problem bezüglich der kardialen Toxizität gibt, was auch zuletzt in den hiesigen Anhörungen dazu geführt hat, dass wir die der nächsten Generation zugehörigen BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Zanubrutinib mit großer Sympathie sehen. Ich glaube, wir würden trotzdem diese Anzahl von Todesfällen hier jetzt nicht überbewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Eichhorst, Sie waren jetzt von Herrn Wörmann unmittelbar angesprochen: Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich wollte Herrn Wendtner jetzt nicht das Wort wegnehmen. Natürlich stimme ich dem, was Herr Wörmann gesagt hatte, vollkommen zu. Es gibt noch die CAPTIVATE-Studie; sie ist ja auch im Dossier genannt worden. Das ist eine Phase-II-Studie bei jungen, fitten Patienten, wo wir diese Ereignisse nicht sehen. Auch wenn ich der Firma zustimme, dass das potenziell Ereignisse sein können, die statistisch bedingt sind, sehen wir doch in anderen Auswertungen auch, wie Herr Wörmann schon erwähnt hat, immer diesen Trend der kardialen Toxizität, die offenbar bei den älteren, komorbiden Patienten auftritt. Im Gegensatz dazu sehen wir mit Venetoclax/Obinutuzumab solche Ereignisse zum Beispiel nicht. Aber ansonsten kann ich auch hier nur bestätigen: Sicherlich ist es aufgrund der unterschiedlichen Länge der Therapien für die Patienten schwierig, dies als Kriterium mit einzubeziehen, weil man hier natürlich mehr Therapieabbrüche hätte.

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Nur noch ergänzend: Wenn wir die Gesamtzahl der CTC Adverse Events Grad 3/4 in beiden Armen betrachten, sehen wir Quoten von 68,9 Prozent vs. 67,6 Prozent, also quasi identisch. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenien und Infektionen; da sind im Prinzip auch ähnliche Frequenzen in beiden Armen zu beobachten.

Jetzt wurde gerade der Fokus auf kardiale Nebenwirkungen diskutiert. Klar, die Zahlen sind sehr klein; allerdings, sage ich der Ausgewogenheit halber, handelt es sich um 7 vs. 2 Todesfälle, wie von Professor Wörmann bereits erwähnt. Deswegen gibt es hier auch einen Dear Doctor Letter, der noch einmal insgesamt auf das erhöhte kardiale Risiko hinweist. Wenn man dies in der Patientenaufklärung berücksichtigt, ist es, denke ich, trotzdem eine sichere Kombination, und gerade bei jüngeren Patienten unter CAPTIVATE – Frau Professor Eichhorst wies darauf hin – sah man ja gerade nicht diese kardiale Toxizität. Von daher ist Ibrutinib plus Venetoclax mit entsprechender Aufklärung in der Summe eine sichere Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn von der AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir hatten in der Arbeitsgruppe eigentlich keine Einwände gegen Chlorambucil und Obinutuzumab als Vergleichstherapie. Bis heute hat eine Chemoimmuntherapie bei Patienten mit niedrigem Risiko keinen Überlebensvorteil gezeigt, und in den USA, in den NCCN-Guidelines und in den ESMO-Guidelines, werden eben Chlorambucil und Obinutuzumab geführt. Das ist in den deutschen Leitlinien jetzt in den Hintergrund geschoben worden.

Zum Thema Überlebensvorteile wurde vorhin gesagt, dass die Studie einen Überlebensvorteil belegt. Da haben wir eine andere Sicht: Zum einen besteht, wie auch schon schriftlich diskutiert worden ist, keine Signifikanz. Dafür wurde eine Anhebungsregel auf den Weg gebracht, mit der man dann die Konfidenzintervalle erweitert. Das ist aber nicht anwendbar, wenn sich die Gruppen in der Prognose und ein Stück weit auch in der Therapie so deutlich unterscheiden. Die IGHV-Mutierten haben eine deutlich bessere Prognose als die IGHV-

Unmutierten. Von daher glauben wir, dass diese Anhebungsregel hier nicht korrekt angewandt worden ist.

Ein weiterer Punkt war uns noch wichtiger, um das Ergebnis eines angeblich verbesserten Gesamtüberlebens vielleicht in ein anderes Licht zu stellen: Wir haben uns die Folgetherapien angesehen. Darin steht auch, dass die Folgetherapien oder die Therapiesequenz mit verschiedenen Behandlungsgruppen bei der CLL dafür entscheidend sind, wie lange die Patienten leben. Die Folgetherapien, die wir angesehen haben, entsprechen nicht unserem Standard. Auf Seite 143 im Modul 4 wurde die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie erhoben. Das waren im CBL-Arm, also im Kontrollarm, 2 von 24 Patienten und im IV-Arm keine. Bei 13 von 24 Kontrollarm-Patienten bestand jedoch ein Progress. 13 waren progredient in dieser Kontrollgruppe; nur zwei hatten bis zu diesem Zeitpunkt eine Folgetherapie erhalten. Natürlich dauert es immer ein paar Tage, vielleicht wenige Wochen; aber wir können nicht verstehen, warum da ausweislich dieser Aufstellung nur 15 Prozent eine Folgetherapie bekamen. Eine inadäquate Folgetherapie ist natürlich das, was in einem Kollektiv das Überleben verringert.

Dazu fällt auch auf, dass die Patienten zu einem erheblichen Teil in Ländern behandelt werden, in denen die Gesundheitssysteme eine teure Folgetherapie – sie müssten dann eine Venetoclax- oder Ibrutinib- oder Zanubrutinib- oder Acalabrutinib-Therapie bekommen – nicht bezahlen können. In der Publikation ist aufgeführt, dass 50 Prozent der Patienten aus osteuropäischen Staaten kamen, in denen das nicht gewährleistet ist: Allein 20 Prozent kamen aus Russland, 10 Prozent aus Polen, 10 Prozent aus Tschechien und 10 Prozent aus der Türkei. Das heißt, die Hälfte der Patienten kann nicht damit rechnen, dass in ihrem Gesundheitssystem diese Sequenztherapie, die bei uns Standard ist, angewandt wird.

Ein Letztes noch dazu: Das Gesamtüberleben im Kontrollarm ist in dieser Studie deutlich kürzer als in anderen randomisierten Studien, ELEVATE-TN und Acalabrutinib mit Obinutuzumab, sodass es möglich ist, dass das schlechtere Abschneiden eben auch durch die fehlende Folgetherapie bedingt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Spehn. Das war jetzt – –

[Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Sehr lang!]

– Nein, nein, gar nicht sehr lang, sondern das war jetzt die Gesamtstellungnahme. Wir waren ja jetzt bei den UEs und bei Safety-Punkten. Aber danke; darauf werden wir sicherlich noch einzugehen haben.

Herr Sindern hat sich ja auch noch gemeldet; er kann dazu vielleicht noch Stellung nehmen. Jetzt sind aber zunächst noch Herr Professor Schetelig und dann Herr Sindern dran; anschließend würde ich Frau Ludwig fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Wenn das der Fall wäre, dann wären Frau Holtkamp und Herr Jantschak dran. Für den pharmazeutischen Unternehmer hat sich zu dem, was Sie jetzt gesagt haben, aber auch noch Herr Brand-Weiner gemeldet. Jetzt fangen wir aber mit Herrn Professor Schetelig an. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schetelig (DGHO): Ich will mir ganz kurz erlauben, noch einen Aspekt zu kommentieren: Ein Progress, sozusagen ein Rezidiv einer CLL, erzwingt nicht sofort einen Therapiebeginn. Wenn eine Latenz dazwischenliegt, dann ist das normal und spricht eher für die Behandlungsqualität und das Augenmaß der Behandler. Diesen Kritikpunkt kann man sicherlich nicht so stehen lassen.

Die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax stellt in meinen Augen eine Erweiterung des Therapiespektrums dar. Es ist eine orale Kombination; das mag manchen Patienten

entgegenkommen und das Qualitätsempfinden dieser Patienten erhöhen, vielleicht auch die Lebensqualität erhöhen, weil weniger Zeit in Praxen verbracht werden muss. Es ist gleichzeitig eine Therapie, die sehr potent ist, aber eben auch eines gewissen Maßes an Überwachung bedarf.

In den Nebenwirkungsraten haben wir es mit Frequenzen von Nebenwirkungen zu tun, so wie wir es von anderen intensiven Therapiekombinationen kennen. Das darf man, glaube ich, nicht unterschätzen. Die Aufmerksamkeit dafür ist im Moment sehr groß, unter anderem wegen dieser Todesfälle in der Anfangsphase, sodass ich glaube, dass wir es bei dieser Kombination mit einem Sicherheits-Wirksamkeits-Profil zu tun haben, das erfordert, dass man geeignete Patienten dafür auswählt, wobei diese Kombination für geeignete Patienten aber einen erheblichen Gewinn darstellen kann.

Diesen Gewinn will ich noch einmal an folgendem Punkt deutlich machen: Sehr wahrscheinlich werden einzelne Patienten, die in einer zunächst unbefristeten Monotherapie mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden, überbehandelt sein, Patienten, für die eine über 5, 8, 10 oder über noch mehr Jahre reichende Dauertherapie vielleicht dann doch in dieser Form nicht notwendig ist. Hier haben wir eben den Gewinn einer zeitlich befristeten Kombination, die es obendrein hoffentlich erlauben wird, dass wir Patienten im Rezidiv nochmals mit der gleichen Kombination oder anderen Kombinationen behandeln können.

Was uns tatsächlich noch fehlt, ist der Wirksamkeitsvergleich mit dem in Deutschland präferierten Standard für die zeitlich limitierte Therapie; das ist jetzt das Venetoclax in Verbindung mit Obinutuzumab. Diesen Vergleich haben wir noch nicht. Allerdings wird daran gearbeitet, und dies kann im Moment nicht als Grund dienen, das Behandlungsspektrum weiter einzuschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern und Herr Brand-Weiner vom pharmazeutischen Unternehmer haben sich gemeldet. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich kann das für uns zusammenfassen. Wir wollten etwas zu den Folgetherapien äußern, auf die Herr Spehn eingegangen ist. Wir hatten das in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt; das liegt der AkdÄ nicht vor.

In der Studie konnte im Progressfall mit Ibrutinib-Monotherapie behandelt werden, aber viele Patienten haben auch andere moderne Therapien bekommen: 41 Patienten im Kontrollarm – das ist die richtige Zahl – erhielten eine Folgetherapie, und der Großteil davon, über 80 Prozent, erhielt eine der Therapien, wie sie in den DGHO-Leitlinien empfohlen sind, also nach aktuellem Therapiestandard mit Acalabrutinib, mit Ibrutinib oder mit Venetoclax plus Rituximab. Die Folgetherapie war da auch nach dem Studienprotokoll bzw. dem aktuellem Therapiestandard angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Wiedemann von der AkdÄ. – Herr Spehn, Sie haben auch die Hand noch oben oder wieder oben; das kann ich jetzt nicht einschätzen. – Aber zunächst hat Herr Professor Wiedemann das Wort.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Wenn man aus einem so kleinen Datenpool etwas lernen will, dann fällt auf, dass von den 13 Kontrollarm-Patienten, die progredient gewesen sind, nur jeder siebte behandelt worden ist. Das ist ein Ungleichgewicht, für das bei einem so kleinen Patientenpool niemand etwas kann. Aber wenn man etwas daraus lernen will, dann muss man sagen, wie die Kriterien zum Einstieg in die Ersttherapie und wie die Kriterien zum Einstieg in die Folgetherapie waren.

Das ist leider nicht definiert, obwohl es eindeutige Kriterien dafür gibt, zum Beispiel von Hallek und Mitarbeitern, vorliegend in *Blood*, publiziert unter iwCLL. Das ist aus meiner Sicht ein Mangel für diese Studie, und die Zahl der Patienten ist extrem klein. Hier ist es sehr schwierig, etwas zu sagen.

Die herausgezogene Patientenpopulation mit der Grundpopulation zu vergleichen, ist aus verschiedenen Gründen nicht richtig. Wir haben tatsächlich keinerlei Nachweise dafür, dass wir einen signifikanten Unterschied im Überleben haben; man kann so etwas nicht sagen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Patienten; zumindest ist es nicht nachgewiesen. Es ist eine palliative Behandlung, mit der wir hier Menschen behandeln, und das Ziel einer palliativen Behandlung ist die Verlängerung des Überlebens und die Linderung von Leiden.

Beides kann ich aus klinischer Sicht hier nicht erkennen. Aus diesem Grunde konnte die Arzneimittelkommission einen Zusatznutzen nicht erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Ergänzung oder etwas anderes?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In dem Modul 4 ist angegeben, wann eine Folgetherapie erfolgen soll. Sie berufen sich eben auf diesen Workshop, den Professor Hallek veröffentlicht hat, und Sie schreiben selbst in den Anleitungen zum Vorgehen bei Progress, dass ein Kriterium genügt, sei es ein Allgemeinsymptom, sei es eine Zunahme der Milzgröße, der Lebergröße oder ein deutliches Hervortreten der Lymphknoten.

Das ist angeführt als Kriterium für die Einleitung einer Folgetherapie, und deswegen fragen wir uns, warum so wenige Folgetherapien registriert sind. Wir fragen uns auch, wie denn in Russland die Folgetherapie lief; Russland ist das Land mit den meisten rekrutierten Patienten, 20 Prozent. Ich frage deswegen, weil eben eine inadäquate Folgetherapie automatisch dazu führt, dass das Kollektiv dadurch das Risiko hat, dass das OS kürzer wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Theisen vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Theisen (Janssen-Cilag): Ich wollte nur noch einmal klarstellen, dass wir in der Gesamtpopulation für 41 Patienten im vierten Datenschnitt bereits eine Folgetherapie sehen und dass, wie Sie eben schon ausgeführt haben, über 80 Prozent dieser Patienten eine adäquate leitlinien- und zulassungskonforme Folgetherapie erhalten. Zudem haben wir, wie eben schon angeklungen ist, objektive Kriterien genutzt, eben diese iwCLL-Kriterien, um zu erörtern, ob eine Folgetherapie initiiert werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Eichhorst.

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich wollte nur noch einmal auf die zwei Begriffe zurückkommen. Das Erste: Es ist offenbar immer noch nicht klar, warum man bei Progress nicht sofort behandelt, und daher meint man, dass es zu wenige Patienten seien. Im Rezidiv ist es in der Regel so, dass die Patienten erst einmal nur eine Lymphozytose oder leicht vergrößerte Lymphknoten haben. Dieser Zustand kann eventuell wirklich über Jahre andauern. Da kann ich mich nur Herrn Schetelig anschließen, der schon gesagt hatte, es sei eher ein Qualitätskriterium, wenn Zeit dazwischen ist und nicht sofort reflexartig bei den Patienten die nächste Therapie ausgepackt wird.

Das Zweite war zu Herrn Wiedemann, zum allgemeinen Begriff einer palliativen Therapie: Ja, das ist formal eine palliative Therapie; aber das kann man in dem Sinne nicht mit palliativen Therapien zum Beispiel bei metastasierten soliden Tumoren vergleichen. Vielmehr sehen wir, wenn wir uns die Studien bei der CLL in der Erstlinientherapie insgesamt ansehen, in mehreren

Studien zumindest einen Trend in Bezug auf ein verbessertes Gesamtüberleben. Sie haben es hier sogar statistisch signifikant gezeigt, was eben verdeutlicht, dass es in dem Sinne nicht nur um eine Reduktion des Leidens geht, sondern schon um einen klugen Einsatz von Therapien, damit die Patienten mit dieser Erkrankung im besten Fall eine normale Lebenserwartung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, vor 25 Minuten hatten Sie Ihre Frage gestellt. Ist sie in den letzten 25 Minuten beantwortet worden?

Frau Dr. Ludwig: Ja, sie ist beantwortet worden; danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehe ich weiter zu Frau Holtkamp, die sich vor 24 Minuten gemeldet hatte, um zu fragen. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: In der Tat hat Herr Schetelig meine Frage, ohne sie zu kennen, im Prinzip schon adressiert. Es ging mir um den Stellenwert dieser neuen Kombination in der Versorgung. Deswegen vielleicht nur ergänzend: Nach welchen Kriterien würden Sie denn nun entscheiden, welche Patienten Sie mit dieser neuen Kombination behandeln, gerade im Vergleich zu den anderen zugelassenen Optionen und angesichts der gewissen Toxizität, die es ja gibt, und auch unter dem Aspekt, dass man hier gleich BTKI und Bcl-2 in der First Line einsetzt und man vielleicht nicht direkt das ganze Pulver verschießen will?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir doch erneut bei Herrn Schetelig an und gehen dann die Runde durch.

Herr Prof. Dr. Schetelig (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Um es vielleicht einmal etwas provokant zu sagen: Diese Kombinationstherapie würde ich nicht bei über 90-Jährigen einsetzen; das waren tatsächlich einige Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Da ist meines Erachtens bei der Planung der Studie über das Ziel hinausgeschossen worden, weil für einen 90-Jährigen die Krankheitskontrolle, die erwartbar 5 bis 8 Jahre dauern kann, weit über das hinausreicht – so hat man das in der Studie dann auch beobachtet –, was angesichts von Begleiterkrankungen und dadurch entstehenden Risiken zu erwerben überhaupt sinnvoll ist. Um es jetzt etwas allgemeiner zu formulieren: Es ist eine potente Kombination, die meines Erachtens durchaus ihren Stellenwert für vielleicht etwas fittere, vielleicht sogar jüngere Patienten haben kann, auf jeden Fall für Patienten, die mit Blick auf ihr kardiovaskuläres Risikoprofil als Patienten mit einem niedrigen Komorbiditätsrisiko mit Blick auf das Herz-Kreislauf-System eingeschätzt werden müssen, sodass wir bei den ausgewählten Patienten möglichst wenig Risiken erwarten.

Was die Frage nach dem Pulver angeht, das durch den Einsatz zweier der drei wirksamsten Substanzen komplett verschossen werden könnte – den Antikörper setzen wir damit ja noch nicht ein –, so haben wir dies im Verlauf der letzten 20 Jahre immer wieder intensiv diskutiert. Es gibt jetzt schon weitere Medikamente, die für das Versagen nach Ibrutinib oder Venetoclax entwickelt werden, die attraktiv scheinen, sodass ich im Moment zuversichtlich bin, dass nicht nur ein erneuter Einsatz und auch erneute Wirksamkeit mit der gleichen Kombination in Zukunft für mit Ibrutinib/Venetoclax vorbehandelte Patienten möglich sein wird, sondern dass auch darüber hinaus weitere Medikamente ihren Weg in die Behandlung finden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann machen wir es jetzt mal geschlechtsausgewogen. – Frau Eichhorst. Ergänzung?

Frau Prof. Dr. Eichhorst (DGHO): Ich hatte aus Versehen die Hand noch oben; ich ziehe das zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Sonstige Wortmeldungen dazu, oder teilen die anderen das, was gerade gesagt wurde? – Herr Professor Wendtner.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ich teile die Einschätzung von Herrn Professor Schetelig. Ergänzend vielleicht noch: Für Niedrigrisikopatienten ist natürlich Venetoclax/Obinutuzumab mit einer zeitlichen Limitation von circa 11 Monaten Behandlungsdauer auch eine sehr gute Wahl. Ich präferiere – so haben wir es auch in den Onkopedia-Leitlinien ein bisschen diskutiert – gerade für ein intermediäres Risiko Ibrutinib plus Venetoclax. CAPTIVATE hat uns gelehrt, dass das gerade für jüngere Patienten eine sehr sichere Kombination ist.

Hohes kardiales Risiko, Frau Holtkamp, ist aus unserer Sicht ein Ausschlusskriterium. Patienten mit sehr gravierenden Arrhythmien würde ich aufgrund der Ibrutinib-Komponente nicht mit I+V behandeln; aber sonst ist es eine sehr kommode Kombination, die absolut auch im Outpatient Setting oral appliziert werden kann, also keine stationäre Aufnahme erfordert. Bei Venetoclax/Obinutuzumab ist dies zum einen wegen der Infusion zumindest tagesklinisch erforderlich, und zum anderen ist die Eindosierung von Venetoclax komplexer, wie wir auch in verschiedenen anderen Sitzungen immer wieder erörtert haben. Also, von daher gibt es durchaus Bereiche, wo I+V eine sehr gute Kombination darstellt, aus meiner Sicht auch mit einer für eine nichtpalliative Therapie hohen Lebensqualität. Da stimme ich Frau Professor Eichhorst zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, Sie haben die Hand noch oben. Bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich habe noch nicht verstanden, wie wir jetzt dargestellt bekommen, in welcher Form die Folgetherapien durchgeführt worden sind. Es ist vielleicht ein bisschen perseverierend. Aber es ist durchaus ein entscheidender Punkt bei der Einschätzung der Überlebenskurven, ob die Folgetherapien korrekt gemacht wurden und mitteleuropäischem Standard entsprechen oder nicht, und dafür brauchen wir die Zahlen. Das, was wir im Modul 4 gehabt haben, sind zwei Folgetherapien im Chlorambucil-Arm und keine im Ibrutinib-Venetoclax-Arm. Da kann man sagen, dass das vielleicht zwei bis drei Wochen später dazukommt; aber dann würden wir diese Zahlen gerne einmal sehen, am besten noch nach Ländern aufgeführt.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe in der Tat noch eine Nachfrage: Ich habe jetzt herausgehört, dass es eine Kombination ist, die gerade auch für jüngere und fittere Patienten interessant ist. In der Studie GLOW waren aber eher die unfitten Patienten adressiert. Dafür spricht auch der gewählte Vergleichsarm, also Chlorambucil/Obinutuzumab; das wäre ja eher etwas für die Älteren, Unfitten. Deswegen noch einmal die Nachfrage.

Ich habe jetzt herausgehört, dass es unterschiedliche Einschätzungen gibt. Die DGHO sagt, eher nicht, und die AkdÄ sagt, eher doch, es ist eine adäquate Vergleichstherapie; oder vielleicht war es 2018 so, ist es jetzt aber nicht mehr. Welchen Stellenwert hat es denn tatsächlich? Gibt es doch noch Patienten, bei denen man es auch in Erwägung ziehen würde, oder macht man es in Deutschland tatsächlich gar nicht mehr? Kann man einen gewissen Prozentsatz definieren, wo es doch eine Rolle spielt?

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

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Frau Holtkamp, wir haben in der DGHO-Leitlinie die Chemoimmuntherapie zumindest aus den Übersichtstabellen herausgenommen, aber sie ist im Text versteckt. Dort haben wir noch Subgruppen definiert, bei denen wir auch eine Chemoimmuntherapie noch für sinnvoll erachten, als Einzelfallentscheidung. Das sind

Patienten mit einem sogenannten mutierten IGHV-Status. Das kann zum Beispiel auch heutzutage noch ein Argument sein, Chlorambucil/Obinutuzumab zu wählen. Allerdings ist die Datenlage von Phase-III-Studien erdrückend, die eine Unterlegenheit für alle Subgruppen bezüglich Chlorambucil/Obinutuzumab darlegt. Von daher – das haben wir auch in unserem Statement formuliert – wäre heutzutage eine Vergleichstherapie Acalabrutinib mono oder plus Obinutuzumab, wäre es Venetoclax/Obinutuzumab, wäre es Ibrutinib-Monotherapie oder Zanubrutinib-Monotherapie. Das wären eigentlich die gängigen Standards in der Erstlinientherapie. Aber, wie gesagt, Chlorambucil/Obinutuzumab hat noch eine kleine Nische im Sinne einer Einzelfallentscheidung bei mutiertem IGHV-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn, Sie haben die Hand oben.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dazu wird der pharmazeutische Unternehmer nachher etwas sagen. Dann nehmen Sie bitte die Hand runter; ich kann das nämlich leider nicht. – Jetzt nochmal zurück: Frau Holtkamp, ist die Frage jetzt beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich Herrn Jantschak von der KBV und dann Frau Ludwig vom GKV-SV. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ein Teil meiner geplanten Frage ist jetzt auch schon durch die Stellungnehmer aufgegriffen worden, aber es sei noch einmal ganz konkret gefragt: Welchen Stellenwert hat Venetoclax plus Obinutuzumab, also die zweite zeitlich begrenzte Therapie, konkret in der Versorgung? Wir haben sie im Moment nicht als zVT bestimmt.

Anschließend noch folgende Frage: Es klang so durch, dass diese zeitlich begrenzten Therapien möglicherweise für die fitten, jüngeren Patienten einen Benefit darstellen. Allerdings haben sowohl die Studie zu Venetoclax/Obinutuzumab als auch die Studie, die wir jetzt vorliegen haben, ja gerade dieses alte, komorbide Kollektiv untersucht. Daher die Anschlussfrage: Sind diese Daten tatsächlich so einfach auf die jüngeren Patienten übertragbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich einige Wortmeldungen. Fangen wir mit Herrn Wendtner an.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Vielen Dank für Ihre Nachfrage, Herr Jantschak. – Venetoclax/Obinutuzumab ist eine Kombination, die auf der Basis der Studie CLL14 bei den älteren, komorbiden Patienten als sicher und effektiv getestet wurde, aber eben auf Basis der Studie CLL13 – Frau Prof. Eichhorst ist ja die Studienleiterin gewesen – auch für die fitteren Patienten überprüft wurde und auch dort ihren Stellenwert bewiesen hat. Also, Venetoclax/Obinutuzumab ist für alte und für junge Patienten sicher und effektiv. Das wäre die Schlussfolgerung.

Und I+V – das ist ja Ihre Anschlussfrage – ist auch für beide Kollektive sicher, also jung und alt. Den Übertrag auf die Jüngeren – das ist Ihre Nachfrage gewesen, Herr Jantschak – für I+V machen wir durch CAPTIVATE, eine Phase-II-Studie von M. Anderson; das haben wir auch in der DGHO-Stellungnahme so dargestellt. Hier wurden explizit auch jüngere, fittere Patienten betrachtet. Das heißt, wir sind nicht ohne Daten unterwegs, um auch I+V bei jungen Patienten zu empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schetelig.

Herr Prof. Schetelig (DGHO): Vielleicht noch einmal ganz kurz ergänzend: Ein 70-jähriger, sonst fitter Patient würde in meinen Augen ja fast in die Gruppe der fitten und jüngeren

Patienten fallen. Das ist auch gleichzeitig das Problem der GLOW-Studie gewesen. Der Alters-Range war meines Erachtens sehr, sehr groß. Das wünschen wir uns eigentlich immer so; aber wir sehen hier, welche Probleme solche Studien mit sich bringen können.

Nur, um Missverständnisse zu vermeiden: Mein Statement war, dass wir Patienten CLL-seitig mit einem intermediären oder hohen Risiko für solch eine potente Kombination auswählen sollten, die aber kardiovaskulär ein niedriges Risiko aufweisen. – Da wollte ich noch einmal verhindern, dass da die Begrifflichkeiten des hohen und des niedrigen Risikos verwechselt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brand-Weiner.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Ich wollte noch etwas zu den Folgetherapien sagen, Bezug nehmend auf Herrn Dr. Spehns Kommentar bzw. Frage. In der Stellungnahme hatten wir eine Tabelle eingereicht, in der wirklich sämtliche Zahlen für diese Folgetherapien erklärt sind. Nur noch einmal, um es zu betonen: Die Patienten hatten laut Protokoll die Option auf eine Ibrutinib-Monotherapie in der GLOW-Studie, und außer dafür konnten sie sich auch für eine in ihrem Land verfügbare Behandlung entscheiden.

Sie hatten die verschiedenen Länder erwähnt; aber wenn wir auf die Tabelle schauen, die ich erwähnt habe, dann sehen wir, dass über 80 Prozent dieser Patienten im Chlorambucil-Obinutuzumab-Arm eine Therapie erhalten haben, die nach DGHO-Leitlinie empfohlen ist, also Ibrutinib-Monotherapie, Acalabrutinib-Monotherapie oder Venetoclax plus Rituximab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Darstellung der nachgereichten Unterlagen. Das ist immer das Problem: Wenn das Zeugs nachgereicht wird, können sich die Stellungnehmer damit nicht adäquat auseinandersetzen. – Jetzt zurück zu Herrn Jantschak: Ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Im Großen und Ganzen ja. In der CLL14-Studie – ich habe es noch einmal nachgeschlagen – waren auch jüngere Patienten mit eingeschlossen. Aber der CIRS war ja trotzdem im Median 8, also waren sie durchaus mit Komorbiditäten belastet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Professor Wendtner dazu.

Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO): Ja, vielen Dank, Herr Jantschak. Das ist korrekt. CLL14 war die Studie mit den älteren, komorbiden Patienten. Wenn Sie in CLL13 hineinschauen – New England Journal of Medicine, kürzlich publiziert –, dann sehen Sie, dass der CIRS-Score eben deutlich niedriger ist, dass es sich hierbei um fitte Patienten handelt. Das heißt, die Anwendung von Ven/Obi ist jetzt auch bei fitten Patienten publiziert und nachlesbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, zufrieden?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Beobachtungsdauern: Wenn man sich die Studie anschaut, dann sieht man, dass die Morbidität, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen im Vergleich zum Gesamtüberleben verkürzt beobachtet wurden. Das ist natürlich immer ein bisschen schwierig im Hinblick auf eine Nutzen-Risiko-Abschätzung; es gibt auch Vergleichsstudien, also Studien im gleichen Anwendungsgebiet mit anderen Substanzen, die das anders gemacht haben. Deswegen wäre natürlich die Frage, was die Rationale dafür ist, dass Sie hier die patientenberichteten Endpunkte nur verkürzt beobachtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Sindern, Sie schauen nach rechts und links, es hat sich noch keiner von Ihren Leuten gemeldet. Oder müssen wir jetzt gerade eine Rationale erfinden? – Nein, Herr Brand-Weiner hat eine.

Herr Brand-Weiner (Janssen-Cilag): Entschuldigung, ich habe das ein wenig zu spät abgeschickt. Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte ist die GLOW-Studie natürlich eine globale Studie, und in der globalen Studienplanung war die Rationale, die PROs im Zusammenhang mit der Therapiedauer zu beobachten. Entsprechend wurden die PROs bis zur primären Analyse beobachtet, was im Median im Monat 26 war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, das nehmen wir zur Kenntnis?

Frau Dr. Ludwig: Ja, ich nehme es zur Kenntnis. Es ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ich nehme es auch zur Kenntnis. Somit haben wir es schon gemeinsam zur Kenntnis genommen. – Dann gebe ich jetzt, weil ich keine weiteren Fragen mehr sehe, Herrn Sindern die Möglichkeit, die letzte Stunde mal ganz geschmeidig zusammenzufassen. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ein wichtiges Thema heute war die Sicherheit der Kombination. Die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax ist eine sichere Kombination. Es wurde gesagt: Natürlich muss das kardiale Risikoprofil beachtet werden. Wir hatten vor einiger Zeit den Rote-Hand-Brief, um hier das angepasste Therapiemanagement zu nutzen. Insgesamt ist die Therapie aber auch mit einer hohen Lebensqualität verbunden; das wurde gesagt.

Die wichtige Frage heute war: Besteht ein Überlebensvorteil dieser Kombination? Das zeigt die Gesamtstudie. Der signifikante Vorteil ist gegeben, und die Frage lautet: Ist es inhaltlich sachgerecht, aufgrund dieser Ergebnisse der Gesamtstudie den Zusatznutzen aus der bewertungsrelevanten Teilpopulation abzuleiten, und liegt der Vorteil auch in der relevanten Teilpopulation vor? Aus der Sicht von Janssen ist dies der Fall; denn die Patienten sind hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Krankheitsschwere vergleichbar, und in beiden Teilpopulationen sind die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens auch vergleichbar. Daher ist es aus unserer Sicht möglich, den Zusatznutzen abzuleiten.

Ein wichtiges Thema war auch das Alter der Patienten. Wir haben gesehen: In der Studie GLOW haben wir besonders alte Patienten, in der Studie CAPTIVATE sind sie im Median um zehn Jahre jünger, und hier ist der Überlebensvorteil von 98 Prozent nach vier Jahren auch eine Zahl, die eine Aussage zum Nutzen erlaubt, auch ohne Komparator. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben, und vor allen Dingen herzlichen Dank an alle, die Fragen beantwortet haben, also an unsere klinischen Experten von den Fachgesellschaften und von der AkdÄ. Wir werden das, was heute hier diskutiert und besprochen worden ist, selbstverständlich zu bewerten haben.

Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:03 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-181 Ibrutinib

Stand: August 2021

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

Ibrutinib

[zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

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 5. Februar 2015)
- 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica	Imbruvica [...] in Kombination mit [...] Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter 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 L01XE51 Calquence	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.
Ibrutinib L01XE27 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 L01XX47 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 L01XC15 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 L01XC02 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-181 (Ibrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	13
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AO	acalabrutinib plus obinutuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronischer lymphatischer Leukämie
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IO	ibrutinib-obinutuzumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
PFS	Progression Free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	targeted agents
TRIP	Turn Research into Practice Database
VO	venetoclax-obinutuzumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, ECRI, ESMO, G-BA, GIN, NCCN, NCI, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 17.07.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 23.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 521 Quellen. 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 Quellen 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 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) vom 03. Juni 2021.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
 - Oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2021 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) vom 03. Juni 2021.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
 - Oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) vom 01. April 2021.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR): Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Bendamustin in Kombination mit Rituximab
 - Oder
 - Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ibrutinib

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab).

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab).

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Bendamustin in Kombination mit RituximabOder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Ibrutinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status).

Anwendungsgebiet

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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) Erwachsene Patienten mit 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib + Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Ibrutinib
- oder
- Idelalisib + Rituximab
- oder
- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten).

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Best-Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 – Ibrutinib.

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immunitherapie nicht geeignet sind.

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immunitherapie ungeeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 – Idelalisib.

Anwendungsgebiet

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 – Obinutuzumab.

Anwendungsgebiet

Obinutuzumab (GazyvaroTM) 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.

Vergleichstherapie

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens

für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Molica S et al., 2020 [13].

Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Fragestellung

A network meta-analysis (NMA), a strategy that permits simultaneous comparisons of different treatment options in the absence of direct head-to-head evaluations.

Methodik

Population:

- CLL patients

Intervention/Komparator:

- TAs as upfront therapy

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS); adverse event (AE) rate

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE before July 31, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

Reference	Trial Name	Year	Method of Randomization	Allocation Concealment	Blinded	Withdrawal and Dropout	Baseline	Quality Level ^a
Burger et al	RESONATE2	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Woyach et al	ALLIANCE	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Shanafelt et al	ECOG-ACRIN	2014	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Moreno et al	ILLUMINATE	2012	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Sharman et al	ELEVATE-TN	2015	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A
Fischer et al	CLL-14	2013	Centralized	Central office	No	Detailed criteria	Identical baseline	A

^aA = Quality score of 4 to 5 of a total score of 5; B = quality score of 2 to 3 of a total score of 5.

Studienergebnisse:

- Regarding progression-free survival (PFS), fixed-effect analyses comparing ibrutinib-obinutuzumab (IO) with venetoclax-obinutuzumab (VO) (relative risk [RR], 1.52; 95% confidence interval [CI], 0.82-2.81), acalabrutinib (A) with IO (RR, 0.87; 95% CI, 0.47-1.61), and A with VO (RR, 0.57; 95% CI, 0.32-1.01) revealed that the upper limit of the 95% CI for RR did exceed the 1.0 value. This indicates a lack of significant difference in PFS for IO, VO, and A.
- In contrast, acalabrutinib plus obinutuzumab (AO) improved PFS in comparison with IO (RR, 0.43; 95% CI, 0.22-0.87) and VO (RR, 0.29; 95% CI, 0.15-0.56).
- No differences in the frequency of adverse events was observed across different TAs.
- Also, the analysis of PFS in relationship with high-risk genetic features (ie, TP53 aberrations, IGHV unmutated, 11q deletion) showed similar results for different TAs.
- However, patients with unmutated IGHV status fared better with AO than with VO in terms of PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and network meta-analysis indicated that upfront AO prolongs PFS in comparison with IO and VO, whereas no differences are observed between IO, VO, and single-agent A. Hopefully, ongoing studies will further delineate the position of different TAs in chronic lymphocytic leukemia therapy based on effectiveness, availability, safety, cost, and treatment objectives.

3.4 Leitlinien

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2019 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- No formal literature search was conducted for the 2017 update, the update was based on a consensus meeting held in 2016. 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

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 and 2019.

Recommendations

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. Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob). A subgroup of younger patients with good risk features [mutated IgVH and lack of del(17p) or del(11q)] have a very long PFS following therapy with FCR with a plateau in the PFS curve so these patients should receive FCR whenever possible.

For fit patients <70 years old with unmutated IgHV, we recommend BTK inhibition (with ibrutinib monotherapy) based on an overall survival advantage noted with this therapy.

3. In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted such as chlorambucil and obinutuzumab. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage when combined with chemotherapy.

4. Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, ibrutinib is the preferred treatment choice for these patients.

AWMF, 2018 [12].

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.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

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
O	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	<p>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.</p>
	Starker Konsens
4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.</p>
	Starker Konsens
4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>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.</p>
	Konsens
4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>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>.</p>
	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	<p>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.</p> <p>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.</p>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>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.</p>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

Schuh AH et al., 2018 [14].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

Zielsetzung/Fragestellung

The significant developments in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in recent years demand an update of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for CLL (Oscier et al, 2012) with a focus on therapy. The guidance in this document refers to treatment outside clinical trials. However, the basic principle remains that, wherever possible, treatment of patients with CLL should be delivered within the context of a clinical trial.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Gremiums nicht im Detail dargestellt. The guideline group was selected to be representative of UK medical experts and patients.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz mittels GRADE.
- Keine Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recommendations are based on a review of the literature using Medline/Pubmed searches under the heading, chronic lymphocytic leukaemia AND phase III AND (Ibrutinib OR Idelalisib OR Venetoclax OR Obinutuzumab OR Ofatumumab OR Bendamustine OR Rituximab OR Fludarabine OR Cyclophosphamide OR Chlorambucil). Only English language publications from 1 August 2011 to 22 March 2018 were included in the literature search.

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Front-line therapy

Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients without TP53 disruption outside clinical trials and is National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approved (GRADE IB).
- Bendamustine and rituximab (BR) is an acceptable alternative for fit patients in whom FCR is contra-indicated due to specific comorbid conditions, e.g. renal impairment, more advanced age, concerns with marrow capacity or patient preference (GRADE III).

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progressionfree survival (PFS) but also overall survival

(OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK's ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016) provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

In the German CLL10 trial, which compared FCR 9 6 versus bendamustine with rituximab (BR) 9 6, FCR proved superior in terms of overall response rate (ORR), achievement of MRD-negative remissions and duration of first remission in young fit patients. Although the BR arm of the trial had a statistically higher proportion of older and IGHV unmutated patients, patients in the FCR arm experienced more serious adverse events (SAE), particularly neutropenia and serious infections. OS remained similar in both arms. A retrospective sub-group analysis of the trial suggested that elderly patients (>65 years old) are more likely to experience toxicity with intensive therapy, and current US National Cancer Control Network guidelines do not recommend fludarabine for patients aged >70 years (Wierda et al, 2017). However, there is no international consensus on a specific age restriction for fludarabine-based chemotherapy (Martell et al, 2002; Michallet et al, 2013).

Front-line treatment of less fit patients with CLL

- Chlorambucil-obinutuzumab or chlorambucil-ofatumumab combinations are NICE approved and are the current standard of care in less fit patients (GRADE IB).
- Bendamustine-rituximab might be considered as an alternative (GRADE IB).
- Chlorambucil in combination with rituximab is not routinely recommended (GRADE IB).
- Ibrutinib is an acceptable treatment option, but is not NICE approved for this indication (GRADE IB).

Due to the age distribution of CLL, two-thirds of patients are likely to have at least one significant co-morbidity and higher risk disease (Truger et al, 2015). The considerable clinical heterogeneity seen between patients should be considered when planning treatment (Goede & Hallek, 2011). Co-morbidity scores, such as the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Linn et al, 1968; Baumann et al, 2014), are not routinely recommended, but have been used in clinical trials to define fitness objectively. As with fit patients, testing for TP53 deletions and mutations should be standard practice.

Two major randomised clinical trials, CLL11 by the German CLL Study Group (GCLLSG) and COMPLEMENT-1, included older patients and patients with significant co-morbidities and led to approval of combinations of chlorambucil (Clb) with obinutuzumab (Obin) or ofatumumab (Ofa), respectively (Goede et al, 2014b; Lee et al, 2014; Hillmen et al, 2015). In addition to demonstrating the superiority of Clb-R over Clb alone, the CLL11 study confirmed a significant PFS and time-to-next treatment (TTNT) benefit with Clb-Obin over Clb-R and an OS benefit compared to Clb. Of note, the lower limit of creatinine clearance permitted was 30 ml/min. Infusional reactions (IR) with Obin, although manageable, were significantly higher than with rituximab (grade 3–4 IR 20% vs. 4%) (Goede et al, 2014b, 2015). The COMPLEMENT-1 study demonstrated a significantly prolonged PFS with Clb-Ofa compared to Clb alone, but no difference in OS. Grade 3–4 IRs were reported at 10% with Ofa (Hillmen et al, 2015). Comparison between the two studies is hampered, amongst other factors, by differences in the dose and schedule of Clb (05 mg/kg on days 1 + 15 in CLL11 and 10 mg/m² days 1–7 in COMPLEMENT-1).

A randomised comparison of BR with Clb-R for fludarabine-ineligible treatment-naïve patients showed a complete response rate after Cycle 6 of 24% vs. 9%; respectively (P = 0002) and a median PFS of 40 months vs. 30 months (P = 0003). The ORR and OS were not different. In firstline patients with a complete response, MRD negativity was higher with BR than Clb-R (66% vs. 36%) (Michallet et al, 2018). Clb-R is not routinely recommended as two of these randomised trials showed inferior PFS compared to either BR or Clb-Obin.

Ibrutinib is licensed for front-line use in patients without TP53 disruption as excellent responses and a significant improvement in OS were demonstrated compared to Clb in a randomised phase 3 study of older patients without TP53 deletion (RESONATE-2) (Burger et al, 2015). Main trials summarised in table I.

Treatment of extremely frail patients

- Single agent chlorambucil may be used in patients who are intolerant of anti-CD20 antibodies or when intravenous therapy is considered unsuitable (GRADE IV).
- Corticosteroid monotherapy can be considered (GRADE IV).
- Rituximab monotherapy is not recommended (GRADE IV).
- Utility and side-effect profiles of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in extremely frail patients have not been evaluated in clinical trials and they are not NICE-approved in front-line therapy of standard risk CLL (GRADE IV).

While extremely frail patients may tolerate mild oral chemotherapy (chlorambucil), they may find additional antibody therapy unacceptable, with the requirement for intravenous infusions and more frequent hospital attendance. Best supportive care was recommended for this group before the advent of B-cell receptor signalling pathway inhibitors (BCRi), preserving quality of life and concentrating on infection prevention, pain management and transfusion support. The introduction of non-chemotherapy agents has expanded options for extremely frail patients: the newer therapies are more effective, have a different side-effect profile from chemotherapy and are administered orally.

However, all clinical trials have excluded very frail patients because of performance status, number of co-morbidities and/or renal function and therefore there is no evidence on how to manage CLL in extremely frail patients. As with all patients, the goal of treatment in this group should be determined in discussion with each patient. Extremely frail patients could be offered a brief trial of treatment that includes clear guidance on when to stop and should be very closely monitored. Our recommendations are therefore the summary of different expert opinions.

Treatment of patients with TP53 disruption (deletions and/or mutations)

- Ibrutinib is the treatment of choice in front-line therapy for patients with TP53 disruption and is now NICE approved (GRADE IB).
- Idelalisib and rituximab combination therapy is a suitable alternative for patients for whom ibrutinib is deemed inappropriate, such as patients with significant cardiac disease or patients receiving vitamin K antagonists, and is also NICE approved (GRADE IB).

A minority of patients (5–10%) will have evidence of TP53 disruption at time of first treatment. 4% of cases are identified by fluorescence in situ hybridisation (FISH) for deletions of chromosome 17p. Using Sanger sequencing, an additional 4–6% of patients carry mutations in TP53. This percentage increases further when using more sensitive next generation sequencing. Treatment of TP53-disrupted patients with standard chemotherapy is associated with significantly inferior disease response, duration of response and OS compared with patients who do not have TP53 disruption (Dohner et al, 2000; Tam et al, 2008; Zenz et al, 2008).

Compelling data has been published on the treatment of patients with TP53 disruption with BCRi, namely idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy, or the BCL2 inhibitor venetoclax (Furman et al, 2014; Farooqui et al, 2015; O'Brien et al, 2016; Stilgenbauer et al, 2016). Although the majority of TP53-disrupted patients in these studies were treated at relapse, similarly high ORR and superior PFS were observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated in front-line. These favourable outcomes led to the current licensing of these drugs for front-line treatment of TP53-disrupted CLL, and to subsequent National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approval of ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab for this indication. However, ongoing pharmacovigilance revealed a higher risk of infection and death with idelalisib therapy than previously noted (Lampson et al, 2016), leading the European Medicine Agency (EMA) to review its license for idelalisib, and to recommend idelalisib for “first-line treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients who are not eligible for any other therapies”. The same guidance also recommended that all patients should undergo regular cytomegalovirus (CMV) monitoring and pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)
am 22.03.2021

#	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 Between Mar 2016 and Mar 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	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] 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

#	Suchfrage
	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]))))))))
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	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 (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 08.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie) vom 03. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) vom 01. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie) vom 03. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4868/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-593.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 14.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-544/2020-10-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-533.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-415.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idealisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idealisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-490/2020-02-20_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-488.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

13. **Molica S, Giannarelli D, Montserrat E.** Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020.
14. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018;182(3):344-359.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-181

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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

- Allgemeinzustand des Patienten und Komorbidität
- 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

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 voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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.

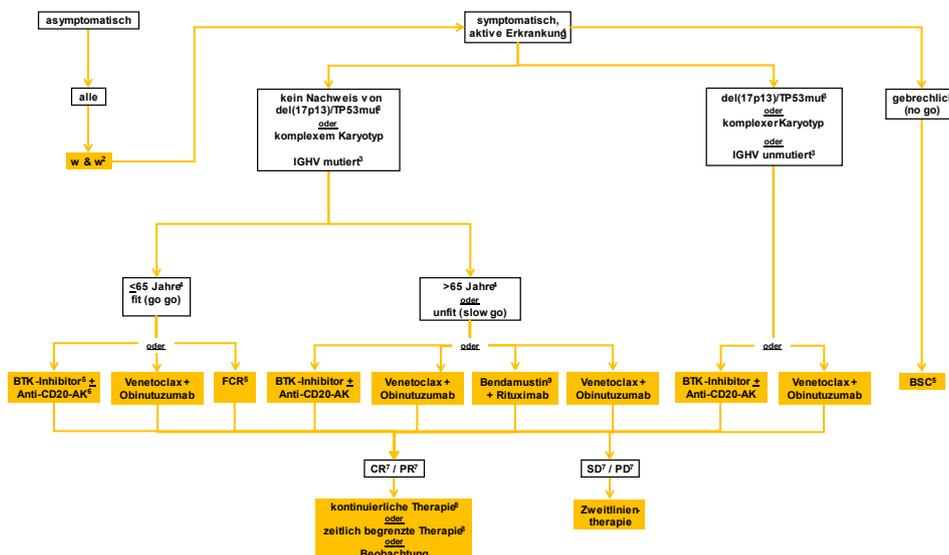
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).



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 Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

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.

Patienten ohne genetische Risikofaktoren

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

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 Patienten (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 Patienten ≤ 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 Patienten mit unmutiertem IGHV-Status, so dass hier primär eine BTKI-basierte Therapie empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für BTKI ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen, evtl. schwere Herzinsuffizienz) stellt FCR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status [6, 7].
- Ibrutinib führte in der ALLIANCE-Studie gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR) bei Patienten ≥ 65 Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,39), jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [8]. 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 Patienten jenseits des 65. Lebensjahres bevorzugt empfohlen. BR kann auch bei jüngeren Patienten eine Alternative zu FCR sein [10]. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt BR eine wirksame Therapiealternative dar, insbesondere für Patienten mit mutiertem IGHV-Status.
- 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 Patienten, empfohlen.

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<ul style="list-style-type: none">- Ibrutinib/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.- Acalabrutinib: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. Die geplante EU Zulassung umfasst auch die jüngeren Patienten, dem entspricht unsere Empfehlung.- Venetoclax/Obinutuzumab: es liegen keine Daten randomisierter Studien bei fitten Patienten <65 Jahre vor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Daten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbidität. <p>Auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität (z.B. CIRS ≥ 6) stehen therapeutisch mit Ibrutinib, Acalabrutinib, 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 Patienten ≥ 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 Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,16; Median nicht erreicht) und einer signifikanten Erhöhung der Remissionsrate (86 vs 35%) [11].- Ibrutinib/Obinutuzumab führten in der iLLUMINATE-Studie im Vergleich zu Chlorambucil/Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [12], nicht der Gesamtüberlebenszeit. Ibrutinib war dabei im Unterschied zu Chemoimmuntherapien unabhängig vom IGHV-Status wirksam, so dass insbesondere bei Patienten mit dem prognostisch ungünstigen, unmutierten IGHV-Status die Erstlinientherapie mit Ibrutinib empfohlen wird. Sollte keine Dauertherapie seitens des Patienten gewünscht werden oder der Patient für Ibrutinib ungeeignet sein (duale Plättchenaggregationshemmung, Blutungsneigung, Herzrhythmusstörungen), stellt die Chemoimmuntherapie eine wirksame Therapiealternative insbesondere für Patienten 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 Patienten [8]. In Einzelfällen (u.a. hohe Tumorlast) kann Obinutuzumab zusätzlich zu Ibrutinib über 6 Monate (entsprechend der Zulassung) angewendet werden.

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<ul style="list-style-type: none">- Acalabrutinib führt in der ELEVATE-TN Studie gegenüber Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten ≥ 65 Jahre oder bei Patienten < 65 Jahre mit Komorbidität zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,20), nicht aber der Gesamtüberlebenszeit bei kurzer Nachbeobachtung [13]. 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%, $p < 0,0001$), die Unterschiede im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben sind jedoch nicht statistisch signifikant. Obwohl die ELEVATE-TN-Studie nur ältere/ komorbide Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch für jüngere/ fitte Patienten 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) [14]. 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 Patienten eingeschlossen hatte, wird diese Kombination auch entsprechend der Zulassung zusätzlich für jüngere/ fitte Patienten als Therapieoption (alternativ zu Ibrutinib bzw. FCR/BR) empfohlen.- Bei der Immunchemotherapie älterer Patienten 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 [15]), nach längerer Nachbeobachtungszeit auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,76; Median nicht erreicht [16]).- 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 [17]. <p>Zusammengefasst sollten komorbide Patienten 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 Patienten mit mutiertem IGHV-Status oder bei Patienten, die keine Therapie mit einem Signalwegsinhibitor wünschen</p>

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). oder hierfür ungeeignet sind, mit Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab (Bendamustin dosisreduziert auf 70mg/m ² , Tag 1+2) alternative Therapieformen zur Verfügung. Als Standard orientieren sich die Dosierungen aller Therapien an den Vorgaben multizentrischer Studien. Bei älteren und komorbiden CLL-Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, gelegentlich bei der ersten Gabe, häufiger im Verlauf weiterer Therapiezyklen als Anpassung an die individuelle Sensitivität. Bei den komorbiden Patienten, vor allem bei Patienten mit umfangreicher Komedikation, ist auch das mögliche Auftreten von Medikamenteninteraktionen durch die neuen Arzneimittel zu beachten. Für Patienten 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, Ibrutinib, Venetoclax oder Anti-CD20 Antikörpern sinnvoll.
Patienten mit genetischen Risikofaktoren Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer <i>TP53</i> -Mutation und/oder eines komplexen Karyotyps und/oder unmutiertem IGHV-Status haben eine niedrigere Ansprechrate und kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Chemo- und Chemoimmuntherapie (Chlorambucil, Fludarabin-haltige Schemata, Bendamustin, auch in Kombination mit Rituximab). Bei Patienten mit therapiepflichtiger CLL und del(17p13)/ <i>TP53</i> -Mutation bzw. eines komplexen Karyotyps wird, unabhängig vom Allgemeinzustand, unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Einsatz von BTKI oder alternativ die Kombination aus Venetoclax/Obinutuzumab (über 12 Monate) in der Erstlinientherapie empfohlen. Bei Patienten, die für eine Therapie mit BTKi nicht geeignet sind, ist die Kombination Venetoclax/Obinutuzumab oder ggf. auch die Kombination aus Idelalisib/Rituximab unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils eine Alternative. Bei Einsatz von Idelalisib sind eine stringente PJP-Prophylaxe und auch ein CMV-Virämie-Screening durchzuführen.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in den oben ausgeführten Therapieoptionen enthalten.

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Referenzen / Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. <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. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150)
8. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836)
9. Eichhorst BF, 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 17:928-942, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1)
10. 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. J Clin Oncol 30:3209-3216, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.39.2000](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2000)

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<p>10.1200/JCO.2011.39.2688</p> <ol style="list-style-type: none">11. 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/NEJMoa150938812. 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)30788-5.13. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acabrutinib 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)30262-214. 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/NEJMoa181528115. 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/NEJMoa131398416. 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. EHA23, Presidential Symposium, Abstract S151, 2018. https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=317. 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