



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ibrutinib

Vom 21. Juli 2016

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	39
4. Verfahrensablauf .....	39
5. Beschluss .....	42
6. Anhang .....	55
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	55
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>64</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	64
2. Bewertungsentscheidung .....	64
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
2.2 Nutzenbewertung .....	64
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	64
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
2.2.4 Therapiekosten .....	64
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>65</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	66
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	71
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	72
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	72
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	73
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	74

5.1	Stellungnahmen von Janssen-Cilag GmbH zu der Nutzenbewertung von Ibrutinib für Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), Mantelzelllymphom (MCL) und Morbus Waldenström (MW) .....	74
5.1.1	Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) .....	74
5.1.2	Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet Mantelzelllymphom (MCL) .....	177
5.1.3	Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet Morbus Waldenström (MW) .....	210
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	224
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) .....	248
5.4	Stellungnahme von Gilead Sciences GmbH .....	287
5.5	Stellungnahme von Medac GmbH .....	302
5.6	Stellungnahme von Roche Pharma AG .....	306
5.7	Stellungnahme von AbbVie Deutschland GmbH & Co KG .....	311
5.8	Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH .....	321
5.9	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	332
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>345</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	345
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	376

## **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 folgende 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**

Ibrutinib zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, des Mantelzell-Lymphoms und des Morbus Waldenström ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 20. Oktober 2015 über die Überschreitung der 50 Millionen € Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert.

Somit ist der maßgebliche Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Ibrutinib der 1. Februar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 1. Februar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015

- 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-Immuntherapie nicht geeignet sind.
- IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
- IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### ***Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie***

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, ist:

- 1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist
  - Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.
- 1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist
  - Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, ist:

- 2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind
  - Best-Supportive-Care

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

## **Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

### Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

## **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

### Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).

### 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 dagegen sprechen.

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.

**Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Rituximab, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin.

zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar, wurde jedoch bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht betrachtet. Die allogene Stammzelltransplantation kommt nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage und kann nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt werden.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

Beschluss vom 19. März 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschluss vom 16. April 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

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

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, in zwei relevante Teilpopulationen in Abhängigkeit von deren Eignung für eine weitere Chemotherapie aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Diese Aufteilung erfolgt insbesondere vor dem Hintergrund des relativ hohen Durchschnittsalters der Patienten im Anwendungsgebiet und des sich daraus ergebenden Risikos für Komorbiditäten sowie möglicher persistierender hämatotoxischer Effekte von Vortherapien.

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dabei sind, je nach Allgemeinzustand des Patienten, verschiedene Kombinationen etabliert.

Patienten im Anwendungsgebiet zeigen Unterschiede hinsichtlich des Erfolgs der vorangegangenen Therapielinie. Bei Krankheitsprogression oder Therapieversagen innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer antileukämischen Behandlung wird im Allgemeinen von einer refraktären Therapiesituation gesprochen. Eine scharfe Grenze zwischen refraktärer und rezidivierender CLL kann allerdings mit Bezug auf die vorliegende Evidenz und die klinische Behandlungspraxis nicht gezogen werden. Für Patienten mit Rezidiv und kurzer Remissionsdauer sowie für refraktäre Patienten liegen zudem vergleichbare Therapieempfehlungen vor. Auf die Bildung von Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie wird deshalb verzichtet.

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

Die Therapie der rezidivierenden oder refraktären CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass auch Patienten in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist insbesondere nach längerer Remissionsdauer möglich. Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist für diese Teilpopulation in der Regel nicht angezeigt.

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

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist, wurde neben Idelalisib in Kombination mit Rituximab auch Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Grundsätzlich ist Idelalisib zwar ein zugelassener Wirkstoff im Anwendungsgebiet, der auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird, der G-BA bewertete Idelalisib allerdings auf Basis von unreifen Studiendaten mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen und befristete den Beschluss. Eine Untersuchung neuer Sicherheitsdaten zu Idelalisib durch die EMA ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen. Der Stellenwert von Ofatumumab ist in dieser Behandlungssituation gering, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass die laut Anwendungsgebiet notwendige Vorbehandlung mit Alemtuzumab nicht mehr regelhaft erbracht wird und eine Zulassung nur für refraktäre CLL-Patienten vorliegt. In der Versorgung wird Ofatumumab in der vorliegenden Indikation nur in Einzelfällen eingesetzt.

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

Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation werden klinisch als Hochrisikopatienten eingestuft. Sie sprechen schlecht auf gängige Therapieschemata an, rezidivieren gewöhnlich schnell und haben, bezogen auf das Anwendungsgebiet eine vergleichsweise geringe Lebenserwartung. Für die Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, wird vom G-BA Best-Supportive-Care als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016, basierend auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), geändert. Diese Änderung betrifft die vorliegende Teilpopulation. Im Ergebnis der Zulassungsänderung ist Idelalisib für diese Teilpopulation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern ist zum Zeitpunkt des Beschlusses nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten angezeigt, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Zwischenzeitlich hat das PRAC mit Datum vom 08. Juli 2016 das Ergebnis Ihres Reviews zu Idelalisib veröffentlicht, und seine vorläufige Empfehlung revidiert: sofern keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, und die empfohlenen Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, soll Idelalisib wieder in der



Erstlinientherapie von diesen Hochrisikopatienten eingesetzt werden können. Zudem wird explizit darauf verwiesen, dass die SUEs in Studien mit anderen als der derzeit zugelassenen Kombination von Idelalisib mit Rituximab aufgetreten sind. Das Review wird jetzt im nächsten Schritt an das CHMP übersandt, erst dann kann eine für EU Mitglieder bindende Entscheidung fallen.

## **Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

### Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Temsirolimus, Cytarabin, Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Lomustin, Prednisolon, Prednison, Pixantron.

zu 2. Die allogene und nachrangig auch die autologe Stammzelltransplantation stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar, die jedoch nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommen und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt werden können. Gleiches gilt für die Strahlentherapie.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 16. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron

Beschluss vom 21. Oktober 2011 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: PET; PET/CT bei malignen Lymphomen.

Beschluss vom 17.02.2011 über eine Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Fludarabin

zu 4. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Ausgehend von der vorliegenden Evidenz kann keine Empfehlung für einen einzelnen, aufgrund des Zulassungsstatus infrage kommenden, Wirkstoff abgeleitet werden. Temsirolimus wird in relevanten Leitlinien durchgängig als eine Option unter mehreren, im speziellen in der fortgeschrittenen Therapiesituation nach mehreren Rezidiven, genannt. Das Therapie-regime R-FCM (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) zeigte in einer Studie aus dem Jahr 2004 einen Vorteil gegenüber FCM. Insgesamt liegt zu wenig Evidenz für die Nennung einer bestimmten Vergleichstherapie vor. Zudem ist die Behandlung des Mantelzelllymphoms von patientenindividuellen Therapieentscheidungen des behandelnden Arztes geprägt, weshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie „eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“ bestimmt wird. Hierbei ist der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von R-FCM unter anderem in dieser Indikation zu beachten.

### **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

zu 1. Neben Ibrutinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Chlorambucil, Prednisolon, Prednison, Fludarabin, Bendamustin, Cyclophosphamid, Vincristin, Vinblastin, Trofosfamid, Nimustin, Mitoxantron, Teniposid, Cytarabin, Asparaginase, Methotrexat.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen die Plasmapherese und die allogene Stammzelltransplantation prinzipiell in Betracht, sind aber nur in Einzelfällen im vorliegenden Anwendungsgebiet angezeigt.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss vom 17.02.2011 über eine Änderung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten: Fludarabin

zu 4. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet. Insgesamt liegt in der vorliegenden Indikation nur sehr wenig hochwertige Evidenz zu den in Betracht kommenden Therapieoptionen vor. Die Leitlinien empfehlen einhellig verschiedene Chemotherapiekombinationen, häufig in Kombination mit den in dieser Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffen Rituximab oder Bortezomib. Ein eindeutiger Behandlungsstandard lässt sich aus den vorliegenden Quellen jedoch nicht ableiten. Ausschlaggebend für die Behandlung in der vorliegenden Therapiesituation sind individuelle Patienten- und Krankheitscharakteristika, wie beispielsweise die Art und Anzahl, sowie das Ansprechen, auf etwaige Vortherapien oder auch der allgemeine Gesundheitszustand und ggf. Komorbiditäten.

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

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

##### ***Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie***

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

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, einen direkten Vergleich und indirekte Vergleiche vorgelegt. Keiner dieser Nachweise ist für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Als direkten Vergleich hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie CLL3001 vorgelegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL untersucht wurde. In die randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie wurden insgesamt 578 Patienten eingeschlossen (Ibrutinib + BR: 289 Patienten, BR: 289 Patienten), die auf Grundlage der IWCLL-Kriterien<sup>2</sup> eine aktive, behandlungsbedürftige, rezidierte oder refraktäre CLL aufwiesen. Über einen Zeitraum von bis zu sechs 28-tägigen Zyklen wurden die Patienten in beiden Studienarmen mit BR behandelt und erhielten zusätzlich entweder täglich 420 mg Ibrutinib oder ein entsprechendes Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben; als sekundäre Endpunkte neben dem Ansprechen auch die krankheitsbezogene Symptomatik, Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse.

Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht. Darüber hinaus bleibt offen, ob und inwieweit die Kombination von Bendamustin und Rituximab eine geeignete Operationalisierung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA und des Vergleichsarms der Studie CLL3001 (Bendamustin in Kombination mit Rituximab) kann ebenso wenig für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation herangezogen werden. In der für diesen indirekten Vergleich und auch für weitere Teilpopulationen herangezogenen Studie, der randomisierten, offenen Phase-III-Studie PCYC-1112-CA, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib (195 Patienten) gegenüber dem aktiven Komparator Ofatumumab (196 Patienten), jeweils in Verbindung mit Best-Supportive-Care, untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0 und 1) und mit aktiver, rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer systemischen Vortherapie. Patienten mit Progress unter der maximal 24-wöchigen Ofatumumab-Therapie war es nach Einführung des dritten Protokoll-Amendements gestattet mit Zustimmung des Studienarztes in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Zum ersten Datenschnitt nach prädefinierten 176 PFS-Ereignissen hatten in der Gesamtpopulation ca. 29 % der Patienten im Ofatumumab-Arm zu Ibrutinib gewechselt; zum zweiten Datenschnitt etwa 10 Monate später bereits ca. 63 %. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Erhobene patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Krankheitssymptomatik, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse. Das Gesamtüberleben wurde bis zum Tod oder Studienende nachverfolgt, die übrigen Endpunkte bis zur Progression oder Studienende. Die Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse endete 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Studienmedikation.

Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor, durch den über den Brückenkomparator Ofatumumab ein Vergleich zwischen Ibrutinib und „physician’s choice“ ermöglicht werden sollte. Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse des Interventionsarms der Studie PCYC-1112-CA und des Vergleichsarms der Studie OMB114242 herangezogen. In der unverblindeten Studie OMB114242 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Ofatumumab gegenüber Physician’s Choice in Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL und einer Tumormasse

---

<sup>2</sup> IWCLL-Kriterien (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia) von 2008.

größer als 5 cm untersucht. Erhoben wurde primär das progressionsfreie Überleben. Zudem wurden das Ansprechen, das Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse und, mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-CLL16, die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 122 Patienten, die im Verhältnis 2:1 dem Interventionsarm bzw. dem Vergleichsarm mit Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert zugeteilt wurden. Nach der primären Randomisierung wurden die Patienten des Ofatumumab-Arms, die unter der 24-wöchigen Therapie nicht progredient waren, erneut randomisiert einer weiteren, bis zu 24-wöchigen Ofatumumab-Therapie oder einer behandlungsfreien Beobachtungsgruppe zugeteilt.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist aus mehreren Gründen nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zu belegen. Zum einen wurde Ofatumumab in der Studie OMB114242 entgegen den Angaben in der aktuellen Fachinformation bis zu 48 Wochen angewendet. Die Behandlung mit Ofatumumab in der Studie PCYC-1112-CA war hingegen fachinformationskonform auf 24 Wochen begrenzt. Somit ergibt sich für den indirekten Vergleich aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer eine nicht hinreichend ähnliche Anwendung des Brückenkomparsators Ofatumumab. Eine geeignete zeitadjustierte Auswertung wurde nicht vorgelegt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Anzahl an Vortherapien (Ofatumumab-Arm: Median 2 Vortherapien in der Studie PCYC-1112-CA und 4 Vortherapien in der Studie OMB114242). Aufgrund der hohen Anzahl an Vortherapien und dem Einschlusskriterium von mindestens 2 Vortherapien in der Studie OMB114242 ist es fraglich, für welchen Anteil der Patienten eine Chemotherapie noch angezeigt war und somit ob die untersuchte Population für die zugrundeliegende Fragestellung im Anwendungsgebiet 1a repräsentativ ist. Der pharmazeutische Unternehmer selbst geht bei doppelt-refraktären Patienten davon aus, dass für diese Population eine nachfolgende Chemotherapie nicht geeignet ist.

Aufgrund der nicht hinreichenden Vergleichbarkeit der Ofatumumab-Anwendung in den beiden Studien kann darüber hinaus auch die vorgelegte Netzwerk-Metaanalyse nicht herangezogen werden, in die zusätzlich noch die Studie GS-1101 einbezogen wurde. In der noch nicht publizierten, offenen Phase-III-Studie GS-1101 wurde die Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab gegenüber Ofatumumab untersucht.

Der vorgelegte Matching-adjustierte indirekte Vergleich, für den nur die den Einschlusskriterien der Studie OMB114242 entsprechenden Patienten berücksichtigt wurden, kann aufgrund fehlender Angaben ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Es fehlen unter anderem Angaben dazu, welche Patientencharakteristika für die Gewichtung herangezogen wurden und somit hinsichtlich welcher Eigenschaften die selektierte Teilpopulation mit der Population der Studie OMB114242 vergleichbar ist. Zudem ist auch für diesen Vergleich unklar, für welchen Anteil der Patienten in der Studie überhaupt noch eine Chemotherapie angezeigt war.

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

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die vorliegende Patientenpopulation die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA vor. Als Operationalisierung des Kriteriums der Ungeeignetheit für eine Chemotherapie werden die Ergebnisse der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten herangezogen (Ibrutinib + BSC: 34 Patienten, Ofatumumab + BSC: 25

Patienten). Von dieser Teilpopulation sind jedoch nicht alle Patienten der Gesamtpopulation umfasst, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, insbesondere auch weil Patienten mit 17p-Deletion ohne nähere Begründung nicht eingeschlossen wurden. Die Gesamtpopulation hingegen umfasst eine unbestimmte Anzahl an Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.

Der in der Studie verwendete Komparator Ofatumumab bildet darüber hinaus die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Die Herleitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich. Die Ergebnisse können herangezogen werden, da der Einfluss der Anwendung von Ofatumumab, zusätzlich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, als gering eingeschätzt wird. Im vorliegenden Fall kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten im Vergleichsarm gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie untertherapiert wurden. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus den vorgelegten Nachweisen möglich.

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Aussagekraft zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO). Ausgehend von diesen Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, hält der G-BA es ausnahmsweise für gerechtfertigt, Feststellungen zum Vorliegen eines Zusatznutzens von Ibrutinib zu treffen, auch wenn die Aussagekraft der Studie für die vorliegende Fragestellung aus den genannten Gründen eingeschränkt ist.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.

Das mediane Gesamtüberleben wurde zum relevanten zweiten Datenschnitt in der Studie PCYC-1112-CA weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten wurde jedoch zwischen beiden Armen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (Hazard Ratio (HR) 0,19 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,06; 0,62],  $p = 0,002$ ). In geringerem Ausmaß liegt dieser Unterschied zugunsten von Ibrutinib auch in der Gesamtpopulation vor (HR 0,52 [95%-KI: 0,32; 0,84],  $p = 0,007$ ). Auch für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion ist das Gesamtüberleben in Bezug auf den präzisen p-Wert von 0,0496 statistisch signifikant unterschiedlich; das zugehörige Konfidenzintervall des Effektschätzers übersteigt jedoch 1 und liegt somit partiell in einem Wertebereich, für den kein Unterschied zwischen den Interventionen angenommen werden kann (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01],  $p = 0,0496$ ). Die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion umfasst auch doppelt-refraktäre Patienten, womit die beiden betrachteten Teilpopulationen zum Teil überlappen und daher keine disjunkten Subgruppen darstellen.

Aufgrund des Cross-Overs einer relevanten Anzahl von Patienten des Kontrollarms ist von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Ibrutinib führen könnte. Unter der Annahme, dass die Behandlung mit Ofatumumab keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist ebenso von einer Unterschätzung des Vorteils von Ibrutinib und damit von einer Verzerrung zuungunsten des zu bewertenden Wirkstoffs auszugehen.

Aus diesen Erwägungen heraus, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten durch die nur näherungsweise adressierte Patientenpopulation und der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Behandlung im Vergleichsarm, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib für den Endpunkt Mortalität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt.

#### Morbidität

Auf Grundlage der vorgelegten Daten kann nicht eingeschätzt werden, in welchem Ausmaß und in welche Richtung die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten aufgrund der inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise verzerrt sind. Da unklar ist, ob die Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, kann keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund der Anwendung von Ofatumumab im Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ebenso wie für die Endpunktkategorie Morbidität keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden. Insbesondere Ergebnisse zu subjektiven, patientenberichteten Endpunkte weisen aufgrund des hier vorliegenden offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

#### Nebenwirkungen

Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen können ebenso wenig für die Bewertung herangezogen werden. Die Richtung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist nicht klar einzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die unter alleiniger Behandlung mit BSC nicht aufgetreten wären. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist somit möglich. Darüber hinaus sind die vorgelegten und auch die nachgereichten Daten nicht vollständig. Es liegen keine Analysen unter Einbeziehung der vollständigen hier relevanten doppelt-refraktären Teilpopulation vor. Zudem wurden nur Ergebnisse nach 9-monatiger Beobachtung dargestellt, obwohl unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie teilweise länger erhoben wurden. Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA traten bei einem größeren Anteil der doppelt-refraktären Patienten unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad nach CTCAE  $\geq 3$  auf (67,6 % vs. 54,2 %). Vor allem hinsichtlich schwerer Neutropenien (23,5 % vs. 12,5%) und schwerer Pneumonien (17,6 % vs. 4,2 %) bestanden Unterschiede. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei doppelt-refraktären Patienten ebenso häufiger auf (52,9 % vs. 41,7 %). In der Gesamtpopulation traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib-Arm bei 41,5 % der Patienten auf und im Ofatumumab-Arm bei 30,4 % der Patienten. Hinsichtlich der Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sind die Anteile zwischen den Studienarmen ähnlich (Ibrutinib + BSC: 8,2 %; Ofatumumab + BSC: 8,4 %).

#### Gesamtbewertung

Den eingeschränkt aussagekräftigen Ergebnissen zum Gesamtüberleben mit Vorteilen für Ibrutinib stehen potenziell Nachteile hinsichtlich der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Unter Behandlung mit Ibrutinib erlitten mehr Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad > 3 (67,6 % vs. 54,2 %) oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (52,9 % vs. 41,7 %). Wird für den Fragebogen EORTC-QLQ-C30 ein Schwellenwert von 10 Punkten für einen bedeutsamen Unterschied herangezogen, wurde für die Patienten im Ibrutinib-Arm eine signifikant kürzere Zeit bis zum Anstieg der Symptomskalen Appetitlosigkeit (HR 1,69 [95%-KI: 1,06; 2,68],  $p = 0,027$ ) und Diarrhö (HR 1,77 [95%-KI: 1,17; 2,67],  $p = 0,007$ ) ermittelt. Für höhere Schwellenwerte zeigten sich zudem auch Nachteile hinsichtlich der Rollenfunktion und der Zeit bis zur Verbesserung des emotionalen Empfindens. Aufgrund des unklaren Ausmaßes und der unklaren Richtung der Verzerrung, bedingt durch die Therapie mit Ofatumumab im Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA und durch das offene Studiendesign, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik, zu den unerwünschten Ereignissen und zur Lebensqualität jedoch derart limitiert, dass diese nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziellen Nachteile von Ibrutinib bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität und insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalisieren.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung daher als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant sind hierbei insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage sowie die genannten Unsicherheiten, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da die vorgelegten Nachweise aus der offenen Studie PCYC-1112-CA nur näherungsweise für die bewertungsrelevante Patientenpopulation, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist, repräsentativ sind und zudem die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht vollumfänglich umgesetzt wurde, bestehen große Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. Aus der Studie PCYC-1112-CA kann daher für die vorliegende Patientenpopulation maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Für Patienten in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion aus der Studie PCYC-1112-CA vor. Grundsätzlich kann für diese Patienten davon ausgegangen werden, dass sie für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind und somit die vom Anwendungsgebiet umfasste Population beschreiben. In der Studie wurden jedoch keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, sondern Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie.

Die Zulassung für diese Teilindikation erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse von Subgruppenanalysen der Studie PCYC-1112-CA zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen. Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch die einarmige Studie PCYC-1102-CA, in der unter anderem 2 zuvor unbehandelte Hochrisiko-Patienten untersucht wurden. Insbesondere für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation zeigten sich laut EMA deutliche und über das Subgruppenmerkmal hinweg konsistente Behandlungseffekte. Nach Einschätzung der EMA ist es hinreichend plausibel, dass auch Erstlinien-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren<sup>3</sup>.

Für die vorliegende Teilindikation können die Ergebnisse von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab, jeweils in Kombination mit BSC zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Obwohl Ofatumumab keine adäquate Komponente einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) darstellt, kann im konkreten Fall nicht von einer Untertherapie der Patienten ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Richtung möglicher Ergebnis-Verzerrungen ist ein Zusatznutzen ableitbar.

Für vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion wurde in der Studie PCYC-1112-CA für Ibrutinib nach 9 Monaten eine signifikant höhere Ansprechrate ermittelt (47,6% vs. 4,7%; Odds Ratio (OR) 18,48 [95%-KI: 5,24; 65,18],  $p < 0,0001^4$ ) und auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Median nicht erreicht vs. 5,8 Monate; HR 0,241 [95%-KI: 0,132; 0,440],  $p < 0,0001^4$ ) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte beim PFS und auch bei der Erhebung der Ansprechrate nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Für das Gesamtüberleben (HR 0,429 [95%-KI: 0,185; 0,997],  $p = 0,0428^4$ ) liegen auf Grundlage des Datenschnitts nach 9 Monaten statistisch signifikante Vorteile von Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC vor. In Bezug auf den p-Wert ist das Gesamtüberleben auch zu einem späteren Datenschnitt (06.10.2014) signifikant unterschiedlich (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01],  $p = 0,0496$ ).

Da die Übertragung von Studienergebnissen von vorbehandelten auf unbehandelte Patienten jedoch mit erheblichen Unsicherheiten einhergeht, deren Ausmaß nicht mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden kann, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine Quanti-

---

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003791/WC500177777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf)

<sup>4</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4A.



fizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib in dieser Teilindikation nicht möglich ist. Aus der Studie PCYC-1112-CA kann für die bewertungsrelevante Patientenpopulation zudem maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### ***Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom***

#### Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

- Für Patienten, für die Temozolomid die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

- Für Patienten, für die Temozolomid nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom die randomisierte, offene Phase-III Studie MCL3001 vorgelegt, in der Ibrutinib mit Temozolomid verglichen wurde.

In der Studie MCL3001 wurden insgesamt 280 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen Rituximab-haltigen Chemotherapie eingeschlossen und randomisiert im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen zugeordnet (Ibrutinib: 139 Patienten, Temozolomid: 141 Patienten). Die Patienten erhielten fachinformationskonform entweder täglich 560 mg Ibrutinib oder in 21-tägigen Zyklen 75 mg Temozolomid an den jeweiligen Tagen 1, 8 und 15. In den Anwendungen im ersten Zyklus der Temozolomid-Behandlung betrug die Dosierung jeweils 175 mg. Als primäres Zielkriterium wurde das progressionsfreie Überleben erhoben, als sekundäre Endpunkte unter anderem das Gesamtansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, sowie das Gesamtüberleben. Die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des validierten, patientenberichteten Fragebogens FACT-Lym und der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Patienten konnten bei Bedarf gemäß Protokoll Begleitmedikation zur Behandlung krankheitsassoziierter Symptome erhalten, nicht

jedoch weitere Therapien zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms. Nach bestätigter Progression (nach Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>5</sup>) war Patienten in beiden Studienarmen ein Behandlungswechsel gestattet. 23 % der Patienten im Temsirolimus-Arm wechselten nach Progression zu einer Ibrutinib-Behandlung.

Für Patienten in der vorliegenden Therapiesituation stehen neben Temsirolimus weitere, auch in Leitlinien empfohlene Therapieoptionen zur Verfügung. Nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet stellt Temsirolimus die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption dar und ist daher keine vollumfänglich geeignete Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insbesondere jedoch für die Teilpopulation mit mehr als 3 Vortherapien kann davon ausgegangen werden, dass Temsirolimus die primäre Therapieoption darstellt, wobei dies auch für eine unbestimmte Anzahl an Patienten mit weniger Vortherapien möglich ist. Die Teilpopulation der in die Studie MCL3001 eingeschlossenen Patienten mit mehr als 3 Vortherapien wird bei Hinweisen auf Effektmodifikation (Patienten > 3 Vortherapien vs. Patienten ≤ 3 Vortherapien) zusätzlich zur Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR 0,76 [95%-KI: 0,53; 1,09],  $p = 0,132$ ). Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm mit Behandlungswechsel zu einer nachfolgenden Therapie und insbesondere zu Ibrutinib weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Strategien zum Umgang mit dem Therapiewechsel fehlen überprüfbare Angaben zu den zugrunde gelegten Annahmen.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich insgesamt daher kein Zusatznutzen von Ibrutinib.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der Studie MCL3001 definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Rückfall vom kompletten Ansprechen bzw. Tod.

Das PFS war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median 14,6 Monate vs. 6,2 Monate; HR: 0,43 [0,32; 0,58],  $p < 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MCL3001 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern primär mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS

---

<sup>5</sup> Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E., Gascoyne R. D., Specht L., Horning S. J., Coiffier B., Fisher R. I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S. T., Stroobants S., Lister T. A., Hoppe R. T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J. M., Connors J. M., Federico M., Diehl V. & International Harmonization Project on Lymphoma. 2007. J Clin Oncol 25: 579-586.

unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L*

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der Studie MCL3001 mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib vor, sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwerts von 7 Skalenpunkten (HR 0,47 [95%-KI: 0,33; 0,68],  $p < 0,001$ ), als auch unterstützend unter Berücksichtigung des nicht-validierten Schwellenwerts von 12 Punkten (HR 0,38 [95%-KI: 0,25; 0,57],  $p < 0,001$ ). Im Median trat eine Verschlechterung um 7 Skalenpunkte im Ibrutinib-Arm der Studie erst nach 48 Wochen auf, wohingegen dies im Temsirolimus-Arm bereits nach median 9,1 Wochen der Fall war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse unter Berücksichtigung des validierten Schwellenwerts von 10 Skalenpunkten nachgereicht. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Ibrutinib statistisch signifikant verlängert war (HR 0,41 [95%-KI: 0,28; 0,59],  $p < 0,001$ ).

Die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands war in geringem Ausmaß nur für den Schwellenwert von 7 Punkten statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib verlängert (HR 1,52 [95%-KI: 1,05; 2,19],  $p = 0,025$ ), nicht jedoch für den Schwellenwert von 10 Punkten (HR 1,37 [95%-KI: 0,93; 2,01],  $p = 0,108$ ).

Im Vergleich zum Studienbeginn ergab sich auch für die mittlere Veränderung ein relevanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib (Änderung Studienende zu Studienbeginn +6,0 für Ibrutinib vs. -1,8 für Temsirolimus; HR 7,83 [95%-KI: 5,10; 10,55],  $p < 0,001$ )

Für die Ergebnisse zum Gesundheitszustand ist aus mehreren Gründen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Zum einen wurde die Studie ohne Verblindung durchgeführt und zum anderen wechselte ein bedeutender Anteil der Patienten im Laufe der Studie die Behandlung, im Temsirolimus-Arm deutlich früher als im Ibrutinib-Arm. Insbesondere für die vorgelegten Analysen zur mittleren Veränderung kommt hinzu, dass es relevante Unterschiede beim Anteil fehlender Fragebögen zwischen den Behandlungsarmen gibt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen auf Grundlage der Ergebnisse zur visuellen Analogskala des EQ-5D-5L unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse positive Effekte von Ibrutinib vor.

#### Lebensqualität

##### *FACT-Lym*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten, krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Lym erhoben. Dieser besteht neben einer krankheitsspezifischen Subskala (FACT-LymS) aus 4 generischen Subskalen zum physischen Wohlbefinden, zum sozialen Wohlbefinden, zum emotionalen Wohlbefinden und zum funktionalen Wohlbefinden. Darüber hinaus liegen Ergebnisse zum Trial Outcome Index (TOI) vor, der sich aus den beiden Subskalen zum physischen und funktionalen Wohlbefinden zusammensetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte neben Responderanalysen auch MMRM-Analysen vor, die jedoch aufgrund der deutlich zwischen den Behandlungsarmen differierenden Beobachtungsdauer nicht verwertbar sind.

Für die Bewertung des Zusatznutzens sind nur die Analysen relevant, die auf Grundlage eines validierten Schwellenwerts einen signifikanten Unterschied gezeigt haben. Für die Subskala FACT-G sind die Schwellenwerte 5 und 7 Skalenpunkte hinreichend validiert; für die Subskala FACT-LymS die Schwellenwerte 3 und 5 Skalenpunkte. Für die übrigen Sub-

skalen wurden keine Analysen unter Berücksichtigung validierter Relevanzschwellen vorgelegt.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung (FACT-G Subskala) liegt für den Schwellenwert von 5 Punkten (HR 1,57 [95%-KI: 1,08; 2,28],  $p = 0,017$ ), nicht jedoch für den Schwellenwert von 7 Punkten (HR 1,49 [95%-KI: 1,00; 2,22],  $p = 0,051$ ), ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 5 Skalenpunkte trat unter Ibrutinib nach im Median 15 Wochen auf und unter Temsirolimus nach im Median 6,3 Wochen. Der Unterschied ist, ebenso wie die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR 0,54 [95%-KI: 0,38; 0,75],  $p < 0,001$ ), statistisch signifikant (HR 0,53 [95%-KI: 0,39; 0,74],  $p < 0,001$ ).

Für die Lymphom-Subskala FACT-LymS ist die Zeit bis zur Verbesserung unter Behandlung mit Ibrutinib jeweils für den unteren und oberen Schwellenwert statistisch signifikant verkürzt und die Zeit bis zur Verschlechterung für beide Schwellenwerte statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib verlängert. Eine Verbesserung um 5 Punkte trat im Median um 50,3 Wochen früher auf (HR: 2,19 [95%-KI: 1,52; 3,14],  $p < 0,001$ ); eine Verbesserung um 3 Punkte im Median 8,7 Wochen früher (HR: 1,65 [95%-KI: 1,20; 2,28],  $p = 0,002$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 3 Skalenpunkte unterschied sich um 72,9 Wochen zugunsten von Ibrutinib (HR 0,30 [95%-KI: 0,20; 0,43],  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 5 Skalenpunkte betrug für Temsirolimus 9,7 Wochen und wurde für Ibrutinib nicht erreicht (HR 0,27 [95%-KI: 0,18; 0,41],  $p < 0,001$ ).

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Grundlage der Auswertungen des Fragebogens FACT-Lym positive Ergebnisse für Ibrutinib vor. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war in allen berücksichtigten Analysen im Ibrutinib-Arm signifikant länger als im Temsirolimus-Arm; die mediane Zeit bis zur Verbesserung bis auf eine Analyse stets signifikant kürzer.

Insgesamt wurden für die Endpunktkategorie Lebensqualität deutliche Unterschiede zugunsten von Ibrutinib festgestellt, die mit großen Verbesserungen für die Patienten einhergehen.

#### Nebenwirkungen

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Für nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen der Studie MCL3001 wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Ibrutinib: 99,3 %, Temsirolimus: 99,3 %).

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die Gesamtpopulation wurde hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib festgestellt (HR: 0,53 [95%-KI: 0,38; 0,74],  $p < 0,001$ ). Im Temsirolimus-Arm trat bei 57,6 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf, wohingegen dies im Ibrutinib-Arm nur bei 48,2 % der Patienten der Fall war. Die mediane Zeit bis zum unerwünschten Ereignis war im Ibrutinib-Arm der Studie deutlich länger (60,7 Wochen vs. 17,9 Wochen).

Aufgrund der signifikant längeren Beobachtungszeit im Ibrutinib-Arm sind die Ergebnisse zudem potenziell zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt.

##### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE unterscheiden sich die Ergebnisse für Patienten mit mehr als 3 Vortherapien von denen der Patienten mit weniger als 3 Vortherapien. Für die Bewertung wird daher aus den bereits genannten Gründen die Patientenpopulation mit mehr als 3 Vortherapien herangezogen (54 Patienten im Ibrutinib-Arm und 56 Patienten im Temsirolimus-Arm).

Im Ibrutinib-Arm der Studie MCL3001 brachen 18,5 % der Patienten die Studienbehandlung ab, im Temsirolimus-Arm 25,0 %. Die mediane Zeit bis zum Abbruch wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es liegt aber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ibrutinib vor ((HR 0,40 [95%-KI: 0,17; 0,92],  $p = 0,031$ ).

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)*

Unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad nach CTCAE von 3 oder 4 traten unter Behandlung mit Ibrutinib bei deutlich weniger Patienten und zu einem deutlich späteren Zeitpunkt auf. Für 75,5 % der Patienten im Temsirolimus-Arm wurde ein schweres unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet, unter Ibrutinib-Behandlung hingegen für 51,1 % der Patienten in der Gesamtpopulation. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug für den Temsirolimus-Arm 2,9 Wochen und für den Ibrutinib-Arm median 48,0 Wochen. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,28 [95%-KI: 0,20; 0,39],  $p < 0,001$ ).

Auch für diesen Endpunkt sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt.

Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aus den Ergebnissen der Studie MCL3001 für alle betrachteten Endpunkte Vorteile von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus, die aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen in Ihrem Ausmaß potenziell noch unterschätzt sind.

Insgesamt wurden für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen deutliche Unterschiede zugunsten von Ibrutinib festgestellt, die mit großen Verbesserungen gegenüber Temsirolimus einhergehen.

#### Gesamtbewertung

In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für Ibrutinib in der Indikation rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom ausschließlich positive Ergebnisse vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen in Verbindung mit der Endpunktkategorie Lebensqualität ergaben sich konsistent deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber Temsirolimus. Diese Ergebnisse werden jedoch nicht durch statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens gestützt, welches in der vorliegenden Indikation einen für die Patienten besonders bedeutenden Endpunkt darstellt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse ein relevanter Anteil der Patienten vom Kontrollarm auf eine Behandlung mit Ibrutinib gewechselt hatte (Cross-over), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt. In Anbetracht der positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, unter Berücksichtigung eines nicht nachgewiesenen Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung hinsichtlich des Gesundheitszustands und der Lebensqualität und zudem eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist jedoch nicht gerechtfertigt, da insbesondere kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte und auch bei den Ergebnissen zum Gesundheitszustand kein Ausmaß erreicht wird, das als erheblich zu werten wäre.

Für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignetste Therapieoption darstellt, wurden keine Nachweise vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patientenpopulation somit nicht belegt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Mantelzell-Lymphom liegt eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist insbesondere für subjektive Endpunkte von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, mit entsprechend eingeschränkter Aussagekraft der Ergebnisse. Hinzu kommt, dass ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten innerhalb der Beobachtungszeit die Studienbehandlung wechselte. Dies ist insbesondere für den Vergleichsarm von Bedeutung, in dem ein Cross-over zu Ibrutinib möglich war. Diese Verzerrung wirkt sich auf die betrachteten Endpunkte unterschiedlich aus und ist hinsichtlich der Richtung der Verzerrung nicht in jedem Fall sicher einzuschätzen.

Weiter einschränkend auf die Aussagesicherheit wirkt sich die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus. Da die Studienpatienten im Median deutlich länger mit Ibrutinib behandelt wurden als mit Temsirolimus (14,4 Monate vs. 3,0 Monate) und ein Behandlungswechsel ggf. erst deutlich später erfolgte, kann die Richtung der Verzerrung jedoch eingeschätzt werden. Da trotz des großen Ausmaßes des Vorteils von Ibrutinib eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3/4 vorliegt, kann für diese Ergebnisse eine hohe Aussagesicherheit angenommen werden.

In der Gesamtschau kommt der G-BA trotz der genannten Limitationen der Studie MCL3001 zu dem Ergebnis, dass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen aus den vorgelegten Ergebnissen ableitbar ist.

#### ***Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström***

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Für Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen historischen Vergleich vorgelegt. Die Ergebnisse der in den USA durchgeführten einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1118E wurden hierzu den Ergebnissen einer retrospektiven Erhebung von deutschen Krankenakten gegenübergestellt. In der Studie PCYC-1118E wurden 63 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Waldenström fachinformationskonform mit 420 mg Ibrutinib täglich behandelt. Erhoben wurden unter anderem Parameter des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, sowie unerwünschte Ereignisse.

Ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden Ergebnissen aus einer europaweit durchgeführten Online-Befragung von Behandlungszentren gegenübergestellt, aus denen der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse deutscher Zentren extrahierte. Eine adäquate Begründung für den Ausschluss der Ergebnisse aus den übrigen europäi-

schen Zentren sowie für die Nichtbetrachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vorgebracht. Die Krankenaktenstudie wurde darüber hinaus nicht durch eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sondern wurde selektiv vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. Ob der vorgelegte historische Vergleich die best-verfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström darstellt, ist somit unklar. Des Weiteren gibt es hinsichtlich der angewandten Methodik und der herangezogenen Werte mehrere Diskrepanzen und Widersprüche zwischen den vorgelegten Analysen und den zitierten Quellen.

Aufgrund der genannten Mängel kann der historische Vergleich nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden. Selbst wenn der Vergleich berücksichtigt werden könnte, liegt bei Betrachtung der gesamteuropäischen Ergebnisse kein signifikanter Vorteil von Ibrutinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Auch gegenüber den Vergleichswerten aus deutschen Behandlungszentren ist der Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Vielzahl an berücksichtigten Vergleichstherapien nicht derart groß, dass von einem Effekt ausgegangen werden kann, der nicht allein aufgrund von Verzerrungen und Zufallsbefunden zustande kommen konnte.

Für das Anwendungsgebiet Morbus Waldenström ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

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

– Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

### ***Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie***

– Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen sind dem Beschluss nach § 35a zu Idelalisib vom 19. März 2015 entnommen. Die dort genannten Spannen für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, sowie für die Chemotherapieungeeigneten Erstlinien-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die Herleitung der Teilpopulationen der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, bzw. nicht angezeigt ist, wird als plausibel bewertet, ist jedoch mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Die jeweiligen Angaben zur Anzahl der Patienten in den Subpopulationen basieren auf den Daten von 3 Registern (Tumorregister Lymphatische Neoplasien, German Oncology und Deutsche CLL-Studiengruppe) und wurden aus dem Anteil der vorbehandelten Patienten, die eine Chemotherapie bzw. eine andere Therapie erhalten haben, berechnet. Wegen der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlagen, beispielsweise aufgrund der unvollständigen Angaben zu Therapien nach mehr als 3 Vorbehandlungen, ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

### ***Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom***

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berechneten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die

Anzahl an Patienten mit Mantelzell-Lymphom in Deutschland berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Mittelwert aus Angaben von Orphanet, dem Robert-Koch-Institut und einer beauftragten Analyse von Krankenkassendaten. Die aus diesen Angaben berechnete Prävalenzrate ist aufgrund teilweise fehlender Angaben zur Aktualität der zugrunde gelegten Publikationen und der unklaren Repräsentativität der betrachteten Stichproben mit Unsicherheiten behaftet. Von der berechneten Gesamtanzahl zieht der pharmazeutische Unternehmer 90 % der inzidenten Patienten ab, von denen er annimmt, dass sie innerhalb eines Jahres kein Rezidiv erleiden oder eine Folgetherapie erhalten und somit nicht Teil der bewertungsrelevanten rezidierten oder refraktären Patientenpopulation sind. Diese Annahme beruht auf einer Publikation<sup>6</sup> aus dem Jahr 2005, die neben der mangelnden Aktualität auch hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt geeignet ist. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten ist jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

Eine Zuteilung der Patienten in die Patientengruppe, für die Temsirolimus die individuell geeignete Therapieoption darstellt bzw. in die Patientengruppe, für die eine andere Therapieoption geeigneter ist, ist aufgrund der limitierten Datengrundlage nicht möglich.

### **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde. Die Prävalenz der Erkrankung berechnet der pharmazeutische Unternehmer aus einer in Auftrag gegebenen Analyse von Krankenkassendaten. In dieser Analyse erhielten 18,4 % der diagnostizierten Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Chemotherapie und sind somit Teil der verfahrensgegenständlichen vorbehandelten Patientenpopulation. Hinzu kommen noch zuvor unbehandelte Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist. Diese Anzahl ermittelt der pharmazeutische Unternehmer aus dem Anteil der Patienten in der Erstlinie, die eine Monotherapie erhielten. Zudem werden noch Patienten hinzugezählt, die nach initialer Chemotherapie eine weitere Therapie innerhalb eines Jahres erhielten. Es ist unklar, ob durch dieses Vorgehen alle Patienten im Anwendungsgebiet identifiziert wurden, insbesondere hinsichtlich der Patienten in der Erstlinientherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist. Darüber hinaus könnten Patienten eingeschlossen worden sein, die zwar vorbehandelt waren, aber in der Folge kein Rezidiv erlitten und für die damit zu diesem Zeitpunkt keine weitergehende Therapie angezeigt war. Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Untergrenze, und der allgemein äußerst limitierten epidemiologischen Datengrundlage in der vorliegenden Indikation ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

---

<sup>6</sup> Lenz G., Dreyling M., Hoster E., Wormann B., Duhrsen U., Metzner B., Eimermacher H., Neubauer A., Wandt H., Steinhauer H., Martin S., Heidemann E., Aldaoud A., Parwaresch R., Hasford J., Unterhalt M. & Hiddemann W. 2005. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23(9): 1984-1992.



### 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: 7. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom oder Morbus Waldenström erfahrene Fachärzte (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 2016).

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

#### Verbrauch:

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

#### Kosten:

##### **Kosten der Arzneimittel:**

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.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauches die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt und daraufhin die Arzneimittelkosten auf Basis Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m<sup>2</sup>), entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, des Mantelzell-Lymphoms oder des Morbus Waldenström hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber 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 (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>7</sup>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) <sup>8</sup>				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m <sup>2</sup> ~ 47 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m <sup>2</sup> ~ 473 mg	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Bendamustin + Rituximab (BR) <sup>9</sup>				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m <sup>2</sup> ~ 132 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) <sup>10</sup>				

<sup>7</sup> Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

<sup>8</sup> Robak T et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.

<sup>9</sup> Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen

<sup>10</sup> Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.

<sup>11</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>12</sup> Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

## Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,09 € <sup>14</sup> ]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,65 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	793,02 €	754,13 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 37,12 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € <sup>13</sup> ; ,68,79 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € <sup>15</sup> Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € <sup>16</sup>		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	6	43,38 €
		10,07 € <sup>17</sup>	6	10,07 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				3 342 €
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				1 398 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Rituximab	71 €	1	6	426 €

<sup>15</sup> GOP-Ziffer 32781

<sup>16</sup> GOP-Ziffer 32614

<sup>17</sup> Auf Basis eines Festbetrags.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Idelalisib	150 mg 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rituximab	Woche 1 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	8 Zyklen	1	8
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Idelalisib in Kombination mit Rituximab			
Idelalisib	150 mg	60 Tabletten	730 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	15 Durchstechflaschen
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

### Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Idelalisib in Kombination mit Rituximab		
Idelalisib 150 mg	4 837,55 €	4 562,78 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 273,00 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € <sup>15</sup> Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € <sup>16</sup>		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	8	57,84 €
		10,07 € <sup>17</sup>	8	10,07 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Rituximab	71 €	1	8	568 €



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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

## Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

### Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 4 Kapseln (560 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>7</sup>				
Temsirolimus				
Temsirolimus	Woche 1, 2, 3 175 mg ab Woche 4 75 mg	kontinuierlich	1	52
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) <sup>18</sup>				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m <sup>2</sup> ~ 47 mg	4 Zyklen	3	12
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m <sup>2</sup> ~ 473 mg	4 Zyklen	3	12
Mitoxantron	alle 28 Tage Tag 1 8 mg/m <sup>2</sup> ~ 15 mg	4 Zyklen	1	4
Rituximab	alle 28 Tage Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg	4 Zyklen	1	4

<sup>18</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.02.2011: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Anlage VI - Off-Label-Use: Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 460 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Temsirolimus			
Temsirolimus	30 mg	30 mg	165 Durchstechflaschen
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	12 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	12 Durchstechflaschen
Mitoxantron	20 mg	20 mg	4 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	12 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	4 Durchstechflaschen

### Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Temsirolimus		
Temsirolimus	1 145,08 €	1 080,52 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 62,79 € <sup>14</sup> ]
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,09 € <sup>14</sup> ]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,65 € <sup>14</sup> ]
Mitoxantron	235,24 €	222,83 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 10,64 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € <sup>15</sup> Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € <sup>16</sup>		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	4	28,92 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € <sup>17</sup>	4	10,07 €
Temsirolimus	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Diphenhydramin i.v.	15,10 €	52	166,10 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus				
Temsirolimus	81 €	1	52	4 212 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
Gesamt				2 552 €

### **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>7</sup>				
Chlorambucil				
Chlorambucil	1 x täglich 0,1 mg pro kg KG ~ 8 mg	kontinuierlich	365	365
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) <sup>18</sup>				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m <sup>2</sup> ~ 47 mg	4 Zyklen	3	12
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m <sup>2</sup> ~ 473 mg	4 Zyklen	3	12
Mitoxantron	alle 28 Tage Tag 1 8 mg/m <sup>2</sup> ~ 15 mg	4 Zyklen	1	4
Rituximab	alle 28 Tage Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 709 mg	4 Zyklen	1	4

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Chlorambucil			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	1 460 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>12</sup>
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	12 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	12 Durchstechflaschen
Mitoxantron	20 mg	20 mg	4 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	12 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	4 Durchstechflaschen

**Kosten:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € <sup>13</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Chlorambucil		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 68,79 € <sup>14</sup> ]
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,09 € <sup>14</sup> ]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,65 € <sup>14</sup> ]
Mitoxantron	235,24 €	222,83 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 10,64 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 63,10 € <sup>14</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 155,98 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € <sup>15</sup> Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € <sup>16</sup>		
	<u>Prämedikation</u>			
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. Antipyretika z.B. Paracetamol	14,46 €	4	28,92 €
		10,07 € <sup>17</sup>	4	10,07 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
Gesamt				2 552 €

### **3. Bürokratiekosten**

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 12. Mai 2015 (MW) / 27. Oktober 2015 (CLL) / 28. Oktober 2014 (MCL) die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Beratungsgespräche fanden am 22. Mai 2015 (MW), 29. Oktober 2015 (CLL) und am 5. November 2014 (MCL) statt.

Am 1. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2016 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 29. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Juni 2016 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 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014 (MCL) 12. Mai 2015 (MW) 27. Oktober 2015 (CLL)	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016 5. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib**

Vom 21. Juli 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 26. Juli 2016 (BAnz AT 10.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

#### **I. Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Ibrutinib in der Fassung der Beschlüsse vom 16. April 2015 (BAnz AT 12.05.2015 B3) und vom 15. Oktober 2015 (BAnz AT 29.10.2015 B3) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ibrutinib wie folgt ergänzt:

## Ibrutinib

Beschluss vom: 21. Juli 2016

In Kraft getreten am: 21. Juli 2016

BAnz AT 23.08.2016 B3

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015):**

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-Immuntherapie nicht geeignet sind.<sup>1</sup>

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).<sup>2</sup>

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.<sup>3</sup>

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

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:**

<sup>1</sup> Entspricht Anwendungsgebiet I des Beschlusses.

<sup>2</sup> Entspricht Anwendungsgebiet II des Beschlusses.

<sup>3</sup> Entspricht Anwendungsgebiet III des Beschlusses.

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-Immuntherapie ungeeignet sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

***Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom***

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

- Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

***Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström***

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

**Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

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

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

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

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA<sup>4</sup>

	Ibrutinib + BSC		Ofatumumab + BSC		Ibrutinib vs. Ofatumumab
<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben ( <i>Datenschnitt 06.10.2014</i> )					
Teilpopulation doppelt-refraktäre Patienten	34	n. e. k. A.	25	n. e. k. A.	0,19 [0,06; 0,62] 0,002 <sup>b</sup>
Teilpopulation Patienten mit 17p-Deletion <sup>c</sup>	63	n. e. k. A.	64	n. e. k. A.	0,49 [0,23; 1,01] 0,0496 <sup>d</sup>
Gesamtpopulation <sup>c</sup>	195	n. e. k. A.	196	n. e. k. A.	0,52 [0,32; 0,84] 0,007 <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>	keine verwertbaren Daten <sup>f, g</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine verwertbaren Daten <sup>f, g</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				
a: Log-Rank-Test b: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel HR: 0,11 [0,03; 0,39]; p < 0,001 c: ergänzend dargestellt; die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasst nicht alle Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Die ergänzend dargestellte Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion umfasst auch doppelt-refraktäre Patienten, weshalb diese Teilpopulation					

<sup>4</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-04) und dem Addendum A16-34.

	Ibrutinib + BSC	Ofatumumab + BSC	Ibrutinib vs. Ofatumumab
mit der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten überlappt.			
d: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel HR: 0,42 [0,20; 0,91]; p = 0,023			
e: Ergebnis bei Zensierung bei Behandlungswechsel HR: 0,48 [0,28; 0,80]; p = 0,005			
f: nicht abschätzbar, inwiefern die Daten für den relevanten Vergleich durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst sind			
g: fehlende Angaben zu Rücklaufquoten der Fragebogen und zum Auswertungszeitraum der Analyse für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten			
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

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

Es liegen keine Daten vor, die eine direkte Bewertung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie ermöglichen.

**Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie MCL3001<sup>5</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben ( <i>in Monaten</i> )					
Gesamtpopulation	139	n. e. [18,6; n. e.] 59 (42,4)	141	21,3 [13,0; n. e.] 63 (44,7)	0,76 [0,53; 1,09] 0,132
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben ( <i>in Monaten</i> )					
Gesamtpopulation	139	14,6 [10,4; n. e.]	141	6,2 [4,2; 7,9]	0,43 [0,32; 0,58] < 0,0001 AD: 8,4 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
<i>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation	139	9,1 [k. A.]	141	39 [k. A.]	1,52 [1,05; 2,19]

<sup>5</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-04) und dem Addendum A16-34.

	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus
MID 7 Punkte		79 (56,8)		55 (39,0)	0,025 AD: 29,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 10 Punkte	139	12 [k. A.] 68 (48,9)	141	60 [k. A.] 50 (35,5)	1,37 [0,93; 2,01] 0,108 AD: 48 Wochen
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	48 [k. A.] 63 (45,3)	141	9,1 [k. A.] 78 (55,3)	0,47 [0,33; 0,68] < 0,001 AD: 38,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 10 Punkte	139	n. e. 54 (38,8)	141	10 [k. A.] 75 (53,2)	0,41 [0,28; 0,59] < 0,001
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	Effekt [95%-KI] p-Wert  Hedges' g [95%-KI]
<i>Mittlere Veränderung</i>					
Gesamtpopulation	124	71,5 (17,2) 6,0 (1,0)	115	64,3 (19,5) -1,8 (1,2)	7,83 [5,1; 10,55] < 0,001 0,63 [0,38; 0,88]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-G					
<i>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	12 [k. A.] 74 (53,2)	141	51 [k. A.] 46 (32,6)	1,57 [1,08; 2,28] 0,017 AD: 39 Wochen
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	18 [k. A.] 64 (46,0)	141	54 [k. A.] 40 (28,4)	1,49 [1,00; 2,22] 0,051 AD: 36 Wochen
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	15 [k. A.] 72 (51,8)	141	6,3 [k. A.] 87 (61,7)	0,53 [0,39; 0,74] < 0,001

	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus
					AD: 8,7 Wochen
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	30 [k. A.] 65 (46,8)	141	9,1 [k. A.] 80 (56,7)	0,54 [0,38; 0,75] < 0,001 AD: 20,9 Wochen
<b>FACT-LymS</b>					
<i>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 3 Punkte	139	3,3 [k. A.] 95 (68,3)	141	12 [k. A.] 67 (47,5)	1,65 [1,20; 2,28] 0,002 AD: 8,7 Wochen
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	6,3 [k. A.] 86 (61,9)	141	57 [k. A.] 50 (35,5)	2,19 [1,52; 3,14] < 0,001 AD: 50,7 Wochen
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 3 Punkte	139	81 [k. A.] 48 (34,5)	141	8,1 [k. A.] 83 (58,9)	0,30 [0,20; 0,43] < 0,001 AD: 72,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	n. e. 37 (26,6)	141	9,7 [k. A.] 73 (51,8)	0,27 [0,18; 0,41] < 0,001
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE <sup>c</sup>					
Gesamtpopulation	139	1,3 [k. A.] 138 (99,3)	139	0,9 [k. A.] 138 (99,3)	-
SUE					
Gesamtpopulation	139	60,7 [k. A.] 67 (48,2)	139	17,9 [k. A.] 80 (57,6)	0,53 [0,38; 0,74] < 0,001
Abbruch wegen UE					
Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien	54	n. e. 10 (18,5)	56	n. e. 14 (25,0)	Interaktion: p = 0,153 <sup>d</sup> 0,40 [0,17; 0,92] 0,031
Schwere UE mit CTCAE Grad 3/4 <sup>e</sup>					
Gesamtpopulation	139	48 [k. A.] 71 (51,1)	139	2,9 [k. A.] 105 (75,5)	0,28 [0,20; 0,39] < 0,001
a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell					



	Ibrutinib	Temsirolimus	Ibrutinib vs. Temsirolimus
b: MMRM-Auswertung der Patienten, für die mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorlag c: ergänzende Darstellung d: Interaktions-p-Wert für < 3 Vortherapien vs. ≥ 3 Vortherapien (nach IWRS) e: Überlebenszeitanalysen zu CTCAE Grad ≥ 3 lagen nicht vor  AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall; MID: minimally important difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus			

### **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

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

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

### **Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

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

ca. 1 500 bis 5 600 Patienten

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

ca. 500 bis 1 900 Patienten

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

ca. 200 bis 300 Patienten

### **Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

- Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt
- Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Insgesamt ca. 1 150 bis 2 300 Patienten

### **Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

ca. 430 bis 1 000 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: 7. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom oder Morbus Waldenström erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

### **4. Therapiekosten**

#### **Jahrestherapiekosten:**

#### **Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2 004,12 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>24 740,59 €</b>
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 033,04 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>28 402,67 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>22 703,93 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)				
Fludarabin	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
<b>Gesamt</b>				<b>3 342 €</b>
Bendamustin + Rituximab (BR)				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
<b>Gesamt</b>				<b>1 398 €</b>
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)				
Rituximab	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	55 513,82 €
Rituximab	29 851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €
<b>Gesamt</b>	<b>85 444,87 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Best-Supportive-Care	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Rituximab	71 €	1	8	568 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

**Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	112 513,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Temsirolimus	
Temsirolimus	178 285,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	166,10 €
<b>Gesamt</b>	<b>178 451,90 €</b>
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)	
Fludarabin	1 336,08 €
Cyclophosphamid	244,56 €
Mitoxantron	891,32 €
Rituximab	12 198,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,39 €
<b>Gesamt</b>	<b>14 721,23 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus				
Temsirolimus	81 €	1	52	4 212 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
<b>Gesamt</b>				<b>2 552 €</b>

***Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström***

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Chlorambucil	
Chlorambucil	1 952,31 €
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)	
Fludarabin	1 336,08 €
Cyclophosphamid	244,56 €
Mitoxantron	891,32 €
Rituximab	12 198,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,39 €
<b>Gesamt</b>	<b>14 721,23 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
Gesamt				2 552 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Juli 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 23. August 2016  
BAnz AT 23.08.2016 B3  
Seite 1 von 9

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ibrutinib**

Vom 21. Juli 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 26. Juli 2016 (BAnz AT 10.08.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ibrutinib in der Fassung der Beschlüsse vom 16. April 2015 (BAnz AT 12.05.2015 B3) und vom 15. Oktober 2015 (BAnz AT 29.10.2015 B3) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ibrutinib wie folgt ergänzt:

#### **Ibrutinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21. Oktober 2014 und 3. Juli 2015):

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-Immuntherapie nicht geeignet sind.<sup>1</sup>

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).<sup>2</sup>

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.<sup>3</sup>

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie*

- a) 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.

- b) 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.

<sup>1</sup> Entspricht Anwendungsgebiet I des Beschlusses.

<sup>2</sup> Entspricht Anwendungsgebiet II des Beschlusses.

<sup>3</sup> Entspricht Anwendungsgebiet III des Beschlusses.



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

#### Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Ziffer VI der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzell-leukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Für Patienten, für die Tamsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Für Patienten, für die Tamsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

#### Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

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

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

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

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA<sup>4</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BSC		Ofatumumab + BSC		Ibrutinib vs. Ofatumumab
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Mortalität					
Gesamtüberleben (Datenschnitt 6. Oktober 2014)					
Teilpopulation doppelt- refraktäre Patienten	34	n. e. k. A.	25	n. e. k. A.	0,19 [0,06; 0,62] 0,002 <sup>b</sup>
Teilpopulation Patienten mit 17p-Deletion <sup>c</sup>	63	n. e. k. A.	64	n. e. k. A.	0,49 [0,23; 1,01] 0,0496 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-04) und dem Addendum A16-34.





	Ibrutinib + BSC		Ofatumumab + BSC		Ibrutinib vs. Ofatumumab
Gesamtpopulation <sup>c</sup>	195	n. e. k. A.	196	n. e. k. A.	0,52 [0,32; 0,84] 0,007 <sup>m</sup>
Morbidität	keine verwertbaren Daten <sup>f, g</sup>				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten <sup>f, g</sup>				
Nebenwirkungen	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>				

a: Log-Rank-Test

b: Ergebnis bei Zensurierung bei Behandlungswechsel HR: 0,11 [0,03; 0,39]; p < 0,001

c: ergänzend dargestellt; die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasst nicht alle Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Die ergänzend dargestellte Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion umfasst auch doppelt-refraktäre Patienten, weshalb diese Teilpopulation mit der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten überlappt.

d: Ergebnis bei Zensurierung bei Behandlungswechsel HR: 0,42 [0,20; 0,91]; p = 0,023

e: Ergebnis bei Zensurierung bei Behandlungswechsel HR: 0,48 [0,28; 0,80]; p = 0,005

f: nicht abschätzbar, inwiefern die Daten für den relevanten Vergleich durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichs-arm beeinflusst sind

g: fehlende Angaben zu Rücklaufquoten der Fragebogen und zum Auswertungszeitraum der Analyse für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten

BSC: Best-Supportive-Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Es liegen keine Daten vor, die eine direkte Bewertung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie ermöglichen.

Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie MCL3001<sup>5</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib		Temsilimus		Ibrutinib vs. Temsilimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben (in Monaten)</b>					
Gesamtpopulation	139	n. e. [18,6; n. e.] 59 (42,4)	141	21,3 [13,0; n. e.] 63 (44,7)	0,76 [0,53; 1,09] 0,132
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (in Monaten)</b>					
Gesamtpopulation	139	14,6 [10,4; n. e.]	141	6,2 [4,2; 7,9]	0,43 [0,32; 0,58] < 0,0001 AD: 8,4 Monate
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
<b>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</b>					
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	9,1 [k. A.] 79 (56,8)	141	39 [k. A.] 55 (39,0)	1,52 [1,05; 2,19] 0,025 AD: 29,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 10 Punkte	139	12 [k. A.] 68 (48,9)	141	60 [k. A.] 50 (35,5)	1,37 [0,93; 2,01] 0,108 AD: 48 Wochen

<sup>5</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-04) und dem Addendum A16-34.



	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	48 [k. A.] 63 (45,3)	141	9,1 [k. A.] 78 (55,3)	0,47 [0,33; 0,68] < 0,001 AD: 38,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 10 Punkte	139	n. e. 54 (38,8)	141	10 [k. A.] 75 (53,2)	0,41 [0,28; 0,59] < 0,001
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	Effekt [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<i>Mittlere Veränderung</i>					
Gesamtpopulation	124	71,5 (17,2) 6,0 (1,0)	115	64,3 (19,5) -1,8 (1,2)	7,83 [5,1; 10,55] < 0,001 0,63 [0,38; 0,88]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>					
<b>FACT-G</b>					
<i>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	12 [k. A.] 74 (53,2)	141	51 [k. A.] 46 (32,6)	1,57 [1,08; 2,28] 0,017 AD: 39 Wochen
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	18 [k. A.] 64 (46,0)	141	54 [k. A.] 40 (28,4)	1,49 [1,00; 2,22] 0,051 AD: 36 Wochen
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	15 [k. A.] 72 (51,8)	141	6,3 [k. A.] 87 (61,7)	0,53 [0,39; 0,74] < 0,001 AD: 8,7 Wochen
Gesamtpopulation MID 7 Punkte	139	30 [k. A.] 65 (46,8)	141	9,1 [k. A.] 80 (56,7)	0,54 [0,38; 0,75] < 0,001 AD: 20,9 Wochen
<b>FACT-LymS</b>					
<i>Zeit bis zur Verbesserung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 3 Punkte	139	3,3 [k. A.] 95 (68,3)	141	12 [k. A.] 67 (47,5)	1,65 [1,20; 2,28] 0,002 AD: 8,7 Wochen
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	6,3 [k. A.] 86 (61,9)	141	57 [k. A.] 50 (35,5)	2,19 [1,52; 3,14] < 0,001 AD: 50,7 Wochen



	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (in Wochen)</i>					
Gesamtpopulation MID 3 Punkte	139	81 [k. A.] 48 (34,5)	141	8,1 [k. A.] 83 (58,9)	0,30 [0,20; 0,43] < 0,001 AD: 72,9 Wochen
Gesamtpopulation MID 5 Punkte	139	n. e. 37 (26,6)	141	9,7 [k. A.] 73 (51,8)	0,27 [0,18; 0,41] < 0,001
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE<sup>c</sup></b>					
Gesamtpopulation	139	1,3 [k. A.] 138 (99,3)	139	0,9 [k. A.] 138 (99,3)	–
<b>SUE</b>					
Gesamtpopulation	139	60,7 [k. A.] 67 (48,2)	139	17,9 [k. A.] 80 (57,6)	0,53 [0,38; 0,74] < 0,001
<b>Abbruch wegen UE</b>					
Teilpopulation mit ≥ 3 Vortherapien	54	n. e. 10 (18,5)	56	n. e. 14 (25,0)	Interaktion: p = 0,153 <sup>d</sup> 0,40 [0,17; 0,92] 0,031
<b>Schwere UE mit CTCAE Grad 3/4<sup>e</sup></b>					
Gesamtpopulation	139	48 [k. A.] 71 (51,1)	139	2,9 [k. A.] 105 (75,5)	0,28 [0,20; 0,39] < 0,001

a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell

b: MMRM-Auswertung der Patienten, für die mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorlag

c: ergänzende Darstellung

d: Interaktions-p-Wert für &lt; 3 Vortherapien vs. ≥ 3 Vortherapien (nach IWRS)

e: Überlebenszeitanalysen zu CTCAE Grad ≥ 3 lagen nicht vor

AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimension; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; IWRS: interactive web response system; KI: Konfidenzintervall; MID: minimally important difference; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

**Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström**

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

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

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen****Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie**

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

ca. 1 500 bis 5 600 Patienten

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

ca. 500 bis 1 900 Patienten

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

ca. 200 bis 300 Patienten

**Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom**

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

– Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

– Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt

Insgesamt ca. 1 150 bis 2 300 Patienten



### Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

ca. 430 bis 1 000 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: 7. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Mantelzell-Lymphom oder Morbus Waldenström erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	84 385,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>	
Fludarabin	2 004,12 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>24 740,59 €</b>
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	6 033,04 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>28 402,67 €</b>
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
<b>Gesamt</b>	<b>22 703,93 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>				
Fludarabin	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	81 €	3	18	1 458 €



Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				3 342 €
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>				
Bendamustin	81 €	2	12	972 €
Rituximab	71 €	1	6	426 €
Gesamt				1 398 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>				
Rituximab	71 €	1	6	426 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	84 385,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Idelalisib + Rituximab	
Idelalisib	55 513,82 €
Rituximab	29 851,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79,31 €
Gesamt	85 444,87 €
<b>Best-Supportive-Care</b>	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Idelalisib in Kombination mit Rituximab				
Rituximab	71 €	1	8	568 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	84 385,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Best-Supportive-Care</b>	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2016)



### Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	112 513,81 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Temsirolimus	
Temsirolimus	178 285,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	166,10 €
<b>Gesamt</b>	<b>178 451,90 €</b>
<b>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)</b>	
Fludarabin	1 336,08 €
Cyclophosphamid	244,56 €
Mitoxantron	891,32 €
Rituximab	12 198,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,39 €
<b>Gesamt</b>	<b>14 721,23 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Temsirolimus				
Temsirolimus	81 €	1	52	4 212 €
<b>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)</b>				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
<b>Gesamt</b>				<b>2 552 €</b>

### Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström

Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Ibrutinib	84 385,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Chlorambucil	
Chlorambucil	1 952,31 €
<b>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)</b>	
Fludarabin	1 336,08 €
Cyclophosphamid	244,56 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Mitoxantron	891,32 €
Rituximab	12 198,88 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,39 €
<b>Gesamt</b>	<b>14 721,23 €</b>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R)</b>				
Fludarabin	81 €	3	12	972 €
Cyclophosphamid	81 €	3	12	972 €
Mitoxantron	81 €	1	4	324 €
Rituximab	71 €	1	4	284 €
<b>Gesamt</b>				<b>2 552 €</b>

### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2016 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 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 24. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ibrutinib \(erneute Nutzenbewertung\)](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ibrutinib
- **Handelsname:** IMBRUVICA®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch lymphatische Leukämie, rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom, Morbus Waldenström (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212)

- [Modul 1 \(579.7 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1334/2016-01-29\\_Modul1\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1334/2016-01-29_Modul1_ibrutinib.pdf))

- ◆ **Modul 2 (515.3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1335/2016-01-29\\_Modul2\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1335/2016-01-29_Modul2_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 3A (988.9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1336/2016-01-29\\_Modul3A\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1336/2016-01-29_Modul3A_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 3B (895.0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1337/2016-01-29\\_Modul3B\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1337/2016-01-29_Modul3B_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 3C (1008.9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1338/2016-01-29\\_Modul3C\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1338/2016-01-29_Modul3C_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 4 A (17.7 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1339/2015-01-29\\_Modul4A\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1339/2015-01-29_Modul4A_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 4B (3.9 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1340/2016-01-29\\_Modul4B\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1340/2016-01-29_Modul4B_ibrutinib.pdf))
- ◆ **Modul 4C (1.4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1341/2016-01-29\\_Modul4C\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1341/2016-01-29_Modul4C_ibrutinib.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- ◆ **Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ibrutinib bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1.3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1343/2016-05-16\\_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie\\_ibrutinib-CLL.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1343/2016-05-16_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_ibrutinib-CLL.pdf))
- ◆ **Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ibrutinib bei Mantelzell-Lymphom (MCL) (864.1 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1344/2016-05-16\\_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie\\_ibrutinib-MCL.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1344/2016-05-16_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_ibrutinib-MCL.pdf))
- ◆ **Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ibrutinib bei Morbus Waldenström (MW) (520.3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1345/2016-05-16\\_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie\\_ibrutinib-MW.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1345/2016-05-16_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_ibrutinib-MW.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (IMBRUVICA®):

A. 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-Immuntherapie nicht geeignet sind.

B. IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

C. IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

**Zu A.**

**Anwendungsgebiet 1:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, ist:

*Teilpopulation 1a*

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

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

*Teilpopulation 1b*

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

- Idelalisib oder Best-Supportive-Care

**Anwendungsgebiet 2:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, ist:

- Idelalisib oder Best-Supportive-Care

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

Stand der Information: Oktober 2015

Im Verlauf des Nutzenbewertungsverfahrens wurde die Zulassung von Idelalisib geändert. Demnach ist Idelalisib in der Erstlinientherapie nur noch zugelassen zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

**zu B.**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom ist:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Außerhalb der Zulassung:

Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use):  
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

Stand der Information: Oktober 2014

**Zu C.**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-

Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ist:

- Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).

Stand der Information: Juli 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1.7 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_ibrutinib\\_AB.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28_Nutzenbewertung%20IQWiG_ibrutinib_AB.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2016
- Mündliche Anhörung: 06.06.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### 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 Ärztesellschaften 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 **23.05.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen

nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ibrutinib%20-%202016-02-01-D-212>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibrutinib - 2016-02-01-D-212*). 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 beigelegt 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 wird am 06.06.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Juli 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.11.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/>)
- [Verfahren vom 01.08.2015 \(Verfahren eingestellt\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/181/>)

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.06.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 31.05.2016

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
  
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
  
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
  
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
  
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
  
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	23.05.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.05.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	23.05.2016
Gilead Sciences GmbH	17.05.2016
Medac GmbH	20.05.2016
Roche Pharma AG	23.05.2016
Abbvie Deutschland GmbH & Co KG	23.05.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.05.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen Cilag GmbH	Hidayet Metin Dr. Jörg Sindern Dr. Klaus S. Grabert Dr. Jörg Tomeczkowski
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Dr. Jutta Hübner PD Dr. Sebastian Fetscher
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Clemens Wendtner Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer
Gilead Sciences GmbH	Annette Schmeding Dr. Steffen Watzke
Medac GmbH	Dr. Franz von Götz Dr. Christoph Erdmann
Roche Pharma AG	Dr. Linda S. Hoffmann Dr. Ulrich Dünzinger
Novartis Pharma GmbH	Dr. Alexander Skorupa Dr. Petra Göbel
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Sebastian Werner Dr. Andrej Rasch



#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Janssen Cilag GmbH</b>						
Hidayet Metin	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
Dr. Jörg Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Klaus S. Grabert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Jörg Tomczkowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Dr. Jutta Hübner	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
PD Dr. Sebastian Fetscher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Prof. Dr. Clemens Wendtner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Annette Schmeding	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Steffen Watzke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Medac GmbH</b>						
Dr. Franz von Götz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Christoph Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Dr. Linda S. Hoffmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Ulrich Dünzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Dr. Alexander Skorupa	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Petra Göbel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</b>						
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahmen von Janssen-Cilag GmbH zu der Nutzenbewertung von Ibrutinib für Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), Mantelzelllymphom (MCL) und Morbus Waldenström (MW)

#### 5.1.1 Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / IMBRUVICA®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ibrutinib in der CLL im Überblick</b></p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.05.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Die Janssen-Cilag GmbH ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel IMBRUVICA® direkt betroffen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des IQWiG in der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL). Die Stellungnahmen zur Bewertung von Ibrutinib im Mantelzelllymphom und im Morbus Waldenström finden sich in separaten Dokumenten.</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die <b>mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</b>, oder zur <b>Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation</b>, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung der Patienten mit CLL, insbesondere solchen Patienten, bei denen eine Erstlinien-Therapie versagt hat, und solchen, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, sind inadäquat. Bisher existierende Therapieverfahren weisen nur geringe Ansprechraten auf; insbesondere für Hochrisikopatienten existieren kaum Optionen, so dass ein hoher Bedarf an neuen Therapien besteht.</p> <p>Ibrutinib ist der <b>erste</b> für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbare <b>Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase</b>. Als oral verfügbares kleines Molekül mit <b>spezifischer Wirkung</b> auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher genutzten Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vielversprechende innovative Wirkmechanismus von Ibrutinib in der CLL schlägt sich auch in vielversprechenden Ergebnissen in der frühen Nutzenbewertung und einem hohen Potential für die Versorgung nieder. Ibrutinib führt gegenüber Ofatumumab zu einer <b>Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit</b> und zu einer <b>Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen</b>. Das Gesamtbild rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen in den verschiedenen Populationen.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib wird auf Basis der <b>randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie</b> PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs. Ofatumumab) und der Studie CLL3001 (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab (BR) durchgeführt.</p> <p><b><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></b></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Studie PCYC-1112-CA sieht das IQWiG statistisch signifikant <i>positive Effekte</i> von Ibrutinib bei dem Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> in der Gesamtpopulation der Studie sowie in den Subpopulationen mit 17p-Deletion und bei doppelt-refraktären Patienten. Diese signifikanten Ergebnisse bei Patienten mit 17p-Deletion lassen sich aus Sicht vom IQWiG nicht von vorbehandelten Patienten auf Patienten der Erstlinie übertragen. Die weiteren Endpunkte in den Kategorien <i>Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i> werden nicht anerkannt oder es liegen aus Sicht des IQWiG keine geeigneten Daten vor. Bei der Morbidität und den Unerwünschten Ereignissen sieht das IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Gabe von Ofatumumab in den Populationen mit <i>Best Supportive Care</i> als zweckmäßige Vergleichstherapie. Durch die Gabe von Ofatumumab könnten Unerwünschte Ereignisse zu Gunsten und die Morbidität zu Ungunsten oder Gunsten von Ibrutinib verzerrt sein. Ein indirekter Vergleich nach Bucher zwischen den Studien PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs Ofatumumab) und OMB114242 (Ofatumumab vs. Physician`s Choice) wurde aus verschiedenen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gründen nicht bewertet. Ebenfalls wurde die Studie CLL3001 (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab) nicht bewertet, da nach Meinung des IQWiG keine Zulassung für die Kombination Bendamustin + Rituximab vorliegen könnte und dies eine zwingende Voraussetzung für eine zweckmäßige Vergleichstherapie sei.</p> <p>Aus Sicht von Janssen ist insbesondere die <b>Ungeeignetheit der Studie OMB114242</b> für einen indirekten Vergleich in Population 1a, <b>die vermeintlich fehlende Zulassung von Bendamustin/Rituximab</b> (Population 1a), <b>die Verneinung eines Zusatznutzens trotz Vorliegen eines Mortalitätsvorteils in der Gesamt- und den Teilpopulationen der Studie PCYC1112</b> (Population 1b) und die <b>Ungeeignetheit der Daten von Patienten mit 17p-Deletion</b> nicht nachvollziehbar (Population 2).</p> <p><b>Janssen argumentiert im Einzelnen:</b></p> <p><u>Population 1a</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Janssen legt im Folgenden dar, dass sich die Zulassung von B-R aus der Zulassung von Rituximab ergibt und dass selbst wenn es an der Zulassung Zweifel geben würde anhand Daten der aktuellen Versorgung und der Leitlinien sich sachlich und medizinisch begründen lässt, warum B-R in Deutschland die geeignetste Therapie für vorbehandelte Patienten mit CLL darstellt und als ein guter Vertreter für die zVT zu bewerten ist. Aus diesem Grund sind in Population 1a der direkte und indirekte Vergleich mit Bendamustin + Rituximab (B/R) zu berücksichtigen und die Studie CLL3001 sowie der Vergleich des Ibrutinib-Arms aus der Studie PCYC1112 mit dem B/R-Arm aus der Studie CLL3001 ist zu bewerten.</li></ul>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>In Population 1a kritisiert das IQWiG den Adjustierten Indirekten Vergleich zwischen der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs. Ofatumumab) und OMB114242 (Ofatumumab vs. Physician's choice). Dabei unterstellt das IQWiG, dass der indirekte Vergleich aus mehreren Gründen nicht geeignet ist. Janssen legt in der Stellungnahme dar, dass entgegen der Annahme vom IQWiG, die Mehrheit der Patienten in der OMB114242 Studie noch für eine Chemotherapie geeignet war und dass die unterschiedliche Anzahl Vortherapien in den beiden Ofatumumab-Armen keinen maßgeblichen Effekt auf das Ergebnis hatte. Außerdem legt Janssen dar, dass sich die Population der OMB114242 von der doppelt-refraktären Population in 1b unterscheidet, so dass die Studie OMB114242 für Population 1a herangezogen werden kann.</li> </ul> <p><u>Population 1b</u> In Population 1b kritisiert das IQWiG die inkompletten Studienpopulationen und die Gabe von Ofatumumab im BSC-Arm. Durch diese Ofatumumab-Gabe wurden die signifikant positiven Ergebnisse im Endpunkt Mortalität zu Ungunsten und die Ergebnisse im Bereich Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen potenziell zu Gunsten von Ibrutinib verzerrt. Janssen legt dar, warum ein <b>belegter Vorteil im Endpunkt Mortalität</b> nicht durch potenzielle Nachteile im Bereich Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, die nur möglicherweise unter BSC sichtbar geworden wären, aufgewogen werden kann.</p> <p><u>Population 2</u> Nach Ansicht des IQWiG sind die Ergebnisse der vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion nicht auf Patienten mit 17p-Deletion der Erstlinie zu übertragen (Population 2). Hierzu legt Janssen ergänzend eine Studie vor, in der sowohl Erstlinien-Patienten als auch vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion behandelt wurden. Der Behandlungseffekt von Ibrutinib auf die Mortalität der Patienten unterscheidet sich nicht bei vorbehandelten Patienten und Erstlinienpatienten. Darüber hinaus legt Janssen einen nicht-adjustierten Vergleich bei Erstli-</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p> <p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p> <p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nienpatienten mit 17p-Deletion vor. Da Ibrutinib für noch unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion das einzige spezifisch zugelassene und gleichzeitig in Leitlinien empfohlene Arzneimittel ist, erfüllt es gerade in dieser Population einen sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
Bewertungs- mo- dul I, S. I.12, Z. 21 bis S. I.13, Z. 16	<p><b><u>Population 1a:</u></b></p> <p><b>B-R nicht bevorzugte Wahl bei vorbehandelten Patienten mit CLL und fehlende Zulassung von B-R</b></p> <p>IQWiG Zitat: „Direkter Vergleich“ „Die Studie CLL3001 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die <b>Vergleichstherapie für die Patienten in der Studie nicht patientenindividuell entschieden</b> wurde, sondern alle Patienten einheitlich B-R erhielten. Die Kombination aus B-R kann für einen Teil der Patienten in der Studie zwar eine Option darstellen, jedoch führen die Leitlinien [3-5] B-R als eine von mehreren Therapieoptionen für die Zielpopulation auf. In keiner der Leitlinien wird B-R als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation genannt. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [3] ist die Gabe von B-R auf die Behandlung von Patienten mit Spätrezidiven beschränkt und stellt auch dort nur eine von verschiedenen anderen Optionen dar. Der pU belegt nicht, dass B-R für einen Großteil der Studienpopulation die geeignetste Therapie darstellte. Zudem erfolgte die in den beiden Behandlungsgruppen <b>eingesetzte Therapie nicht zulassungskonform</b>. Nach Aussage des Bundesinstituts für</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen. Somit entspricht weder der Vergleichsarm (Placebo + B-R) noch der Interventionsarm (Ibrutinib + B-R) den Zulassungsvoraussetzungen.</i></p> <p><i>Insgesamt erlaubt die Studie CLL3001 keinen Vergleich von Ibrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Anmerkung:  <b>Die Studie CLL3001</b> (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab [BR] versus Placebo + BR) <b>erlaubt in der Population 1a den Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>, weil B-R für einen Großteil der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, in Deutschland die geeignetste Therapie darstellt.  Dies ist dadurch begründet, dass B-R in <b>Leitlinien</b> in der Primärtherapie und im Spätrezidiv empfohlen wird. Darüber hinaus liegt eine Empfehlung zur Wiederholung der Primärtherapie vor. Registerdaten zeigen, dass B-R die bevorzugte Primärtherapie ist. Durch die Empfehlung zur Wiederholung der Primärtherapie und zur Therapie im Spätrezidiv stellt B-R die <b>häufigste Therapieform</b> in der Regelversorgung in Deutschland dar.  Janssen stellt im Folgenden die Leitlinien vor und legt zusätzliche Ergebnisse aus der Regelversorgung von CLL-Patienten aus drei deutschen klinischen Registern vor, die belegen, dass B-R die häufigste Primärthera-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>pie und die häufigste Therapie im ersten Rezidiv ist.</p> <p><b>Empfehlungen der Leitlinien:</b>            In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird an erster Stelle für Patienten mit Spätrezidiv, ohne Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53- Mutation, bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren (abhängig von der Intensität der Therapie) beschrieben, dass nach der Primärtherapie <b>die erneute Verwendung desselben Regimes</b> grundsätzlich gerechtfertigt ist (Abbildung 1) (1).            Neben der Empfehlung der <b>Wiederholung der Primärtherapie</b> ist in der Leitlinie der DGHO beschrieben, dass bei Hinzunahme von Rituximab mit einer Steigerung der Wirksamkeit zu rechnen ist und neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien, wie z. B. der Kombinationstherapie FCR, auch Bendamustin/Rituximab, Ibrutinib und Idelalisib/Rituximab in der Rezidivtherapie zur Verfügung stehen (1).</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><b>Legende:</b>  <span style="color: yellow;">—</span> palliativer Therapieansatz; <span style="color: blue;">—</span> kurativer Therapieansatz;</p> <p><sup>1</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung;  <sup>2</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren;  <sup>3</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;  <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach &gt; 2-3 Jahren;  <sup>5</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab</p>	

Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (1)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die <i>Clinical Practice Guidelines</i> der <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) nennen für das Spätrezidiv nach initialer Chemo-Immuntherapie, bei Ausschluss einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation, die <b>Wiederholung der Primär-Therapie</b> an erster Stelle. Alternativ werden für „unfitte-Patienten“ ein <b>Wechsel zu B-R oder eines B-Zell-Rezeptor Inhibitors</b> und für „fitte-Patienten“ ein Wechsel zu BR, FCR oder eines B-Zell-Rezeptor Inhibitors genannt (2).</p> <p>Daraus ergibt sich die Frage, was die empfohlene Primärtherapie ist, die wiederholt werden soll: Nach Empfehlung der DGHO sind für die <b>Primärtherapie</b> für „fitte Patienten“ ohne Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53- Mutation <b>FCR (für Patienten ≤ 65 Jahre)</b> und <b>B-R (für Patienten &gt; 65 Jahre)</b> empfohlen.</p> <p><b>Zusammenfassend ergibt sich aus den Leitlinien</b> der DGHO und der ESMO damit für die Rezidiv-Therapie, dass nach einer BR-Primärtherapie für das Spätrezidiv <b>B-R als Wiederholung der Primär-Therapie an erster Stelle</b> gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation genannt ist.</p> <p><b>Rezidivtherapie in der Praxis:</b> Daten aus deutschen klinischen Registern belegen, dass die Empfehlungen der Leitlinien in der klinischen Routine in Deutschland entsprechend umgesetzt werden.</p> <p>Wie bereits im Modul 4A des Herstellerdossiers aus der Publikation von Knauf et al. zitiert, ergab die Analyse von in onkologisch-hämatologischen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Schwerpunktpraxen erhobenen Routinedaten von 860 Patienten mit CLL aus dem Zeitraum von Mai 2009 und August 2013, dass die Therapie mit <b>B-R mit einem Anteil von 56 %</b> gefolgt von FCR (22 %) die häufigste Therapieform in der <b>Primärtherapie</b> darstellt (3).</p> <p><b>In der Zweilinientherapie ist B-R ebenfalls mit 55 % die häufigste Therapie</b> gefolgt von FCR mit 11 %, Bendamustin-Monotherapie mit 9 % und Chlorambucil mit 6 % (3).</p> <p><b>Janssen legt zur Regelversorgung von CLL-Patienten zusätzliche Ergebnisse aus zwei klinischen Registern vor:</b></p> <p><b>A. Die Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)</b> erhebt im Rahmen eines nicht-interventionellen, prospektiven Registers Daten zum Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten der ärztlichen Routineversorgung in Kliniken und hämatologischen Praxen.</p> <p>Eine Analyse von 650 Patienten mit Erstlinientherapie und 249 Patienten mit Zweitlinientherapie zeigte folgendes Ergebnis:</p> <p>In der <b>Primärtherapie</b> stellen <b>B-R mit 32,9 %</b> und <b>FCR mit 24,5 %</b> der Patienten die häufigsten Therapien in der Erstlinie dar. Gefolgt von <b>Chlorambucil (10,9 %)</b> und <b>Bendamustin-Monotherapie 5,4 %</b>.</p> <p><b>Im ersten Rezidiv war B-R mit 32,9 %</b> wiederum die häufigste Therapie, gefolgt von <b>FCR (11,6 %)</b>, <b>Chlorambucil (7,6 %)</b> und <b>Bendamustin-Monotherapie (6,4 %) (4)</b>.</p> <p><b>B. Daten aus weiteren klinischen Registern</b></p> <p>Das <b>Tumorregister Lymphatische Neoplasien</b> ist eine offene, multizentrische, prospektive, klinische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>(Register), das von <b>iOMEDICO</b> konzipiert und in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Maligne Lymphome und dem Arbeitskreis Klinische Studien durchgeführt wird. Im Fokus steht die medikamentöse Behandlung lymphatischer Neoplasien durch niedergelassene Hämatologen und Onkologen in Deutschland.</p> <p>Eine aktuelle Analyse der Registerdaten hat ebenfalls bestätigt, dass <b>B-R mit 51 % in der Primärtherapie und 49,1 % im ersten Rezidiv die häufigste Therapie ist (5)</b>.</p> <p>Ergebnisse des nicht-interventionellen klinischen Registers des GERMANONCOLOGY-Netzwerks onkologischer Praxen liefern für die Therapie in den Jahren 2015 und 2016 folgendes Bild:</p> <p>In der Primärtherapie stellen B-R mit 47 % und FCR mit 13 % der Patienten die häufigsten Therapien in der Erstlinie dar.</p> <p>Im ersten Rezidiv war B-R mit 36 % wiederum die häufigste Therapie, gefolgt von FCR (13 %) (6).</p> <p>Wie zitiert, empfiehlt die DGHO-Leitlinie im Spätrezidiv eine <b>Wiederholung der Primärtherapie</b>.</p> <p>Eine weitere Analyse der Daten des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien hat ergeben, dass eine <b>Wiederholung der Primärtherapie nach einer FCR-Primärtherapie</b> in der klinischen Routine <b>nicht</b> etabliert ist. Stattdessen erhalten <b>61,9 % der Patienten im ersten Rezidiv eine BR-Therapie und nur 4,8 % der Patienten erneut FCR (5)</b>.</p> <p>Nach einer Primärtherapie mit B-R erhielten <b>42,6 % der Patienten im</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

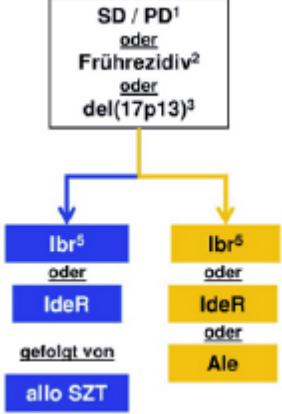
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>ersten Rezidiv erneut BR.</b> Dies erklärt, warum B-R die häufigste Therapie im ersten Rezidiv ist.</p> <p><b>Die CLL3001 verglich Ibrutinib + B-R mit Placebo + BR.</b></p> <p>In der Dossierbewertung wird vom IQWiG kritisch angemerkt, dass im Rahmen des Dossiers „nicht diskutiert wird, inwieweit andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen unter klinischen Aspekten nicht vorzuziehen waren“ (Bewertungsmodul I, S. I-13, Z. 6-8).</p> <p>Hierzu ist in der DGHO Leitlinie neben der <b>Empfehlung der Wiederholung der Primärtherapie</b> explizit genannt, dass „neben intensiven Fludarabin-haltigen Kombinationstherapien, wie z. B. der Kombinationstherapie <b>FCR</b>, auch <b>Bendamustin/Rituximab, Ibrutinib und Idelalisib/Rituximab</b> in der Rezidivtherapie zur Verfügung stehen“(1). In der Abbildung zum Therapie-Algorithmus der DGHO-Leitlinie sind für „fitte Patienten“ namentlich <b>B-R</b> und <b>Bendamustin + Ofatumumab</b> und für „unfitte Patienten“ <b>BR</b>, <b>Bendamustin + Ofatumumab</b>, <b>Chlorambucil + Rituximab</b>, <b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b> und <b>Chlorambucil + Ofatumumab</b> genannt.</p> <p>Außer in den Fachinformationen zu Ibrutinib und Idealisib findet sich, für diese als Therapieoption genannten Chemo-Immuntherapien, kein Hinweis auf Zulassungsstudien für das Rezidiv (7, 8). Klinische Evidenz liegt für diese Therapien zur Primärtherapie vor und in der Regelversorgung (siehe Registerdaten) werden diese Chemo-Immuntherapien nur weniger häufig eingesetzt, so dass diese Therapieoptionen im Rahmen des randomisierten Vergleiches auch unter klinischen Aspekten einer BR-Therapie</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 vorzuziehen waren.</p> <p><b>Therapieoptionen bei Progredienz unter Primärtherapie und im Frührezidiv:</b></p> <p>In der Anmerkung des IQWiG zur Dossierbewertung wird darauf hingewiesen, dass die <b>Empfehlungen der DGHO-Leitlinie</b> die <b>Anwendung von B-R lediglich auf die Behandlung von Patienten mit Spätrezidiven beschränkt</b>.</p> <p>Für Patienten, die auf die derzeitigen Standard-Primärtherapien <b>refraktär</b> sind oder nur eine kurze Remission (&lt; 2Jahre) erzielen (<b>Frührezidiv</b>), oder rezidierte Patienten <b>mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53- Mutation</b>, werden nach der DGHO-Leitlinie <b>Chemotherapien oder Chemo-Immuntherapien nicht mehr empfohlen</b> (1). Als wirksame Therapien werden <b>Ibrutinib</b>, die Kombinationstherapie aus <b>Idealisib + Rituximab</b> oder <b>Alemtuzumab</b> genannt (siehe Abbildung 2), so dass für diese Patientenpopulation <b>weder B-R noch andere Chemo- oder Chemo-Immuntherapien empfohlen</b> sind.</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Abbildung 2: Auszug der aus der DGHO-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit <i>Stable Disease</i>, Progression, Frührezidiv oder del(17p13) bzw. einer TP53- Mutation</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  <b>In der vom G-BA definierten Teilpopulation 1a „Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ ist eine B-R-Therapie ein geeigneter Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da es in Leitlinien empfohlen und in der Regelversorgung in Deutschland die häufigste Therapieform darstellt.</b></p>	<p>Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
Bewertungs- mo- dul I, S. I.13	<p><b>Zulassung Bendamustin in Kombination mit Rituximab</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Kombination Bendamustin mit Rituximab als nicht-zugelassen für vorbehandelte Patienten mit CLL an</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>„Zudem erfolgte die in den beiden Behandlungsgruppen eingesetzte Therapie nicht zulassungskonform. Nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen. Somit entspricht weder der Vergleichsarm (Placebo + B-R) noch der Interventionsarm (Ibrutinib + B-R) den Zulassungsvoraussetzungen.“</i></p> <p><b>Formal fragwürdiger Ausschluss einer zugelassenen Option als zVT</b></p> <p>Der monoklonale Antikörper Rituximab (MabThera®) hat von der Europäischen Kommission in Kombination mit einer Chemotherapie die Zulassung zur Anwendung bei Patienten mit wiederauftretender oder therapieunempfindlicher chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) erhalten (9). Insofern liegt eine Zulassung für die Anwendung von B-R in der Population 1a vor. Nach dem 5. Kapitel § 6 VerfO-GBA (Zweckmäßige Vergleichstherapie) kommt eine Arzneimitteltherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, wenn das Arzneimittel <b>grundsätzlich</b> eine Zulassung für das</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Anwendungsgebiet hat. Sowohl Bendamustin als auch Rituximab sind grundsätzlich im Therapiegebiet CLL zugelassen (10). Das Tatbestandsmerkmal „grundsätzlich“ in § 6 des 5. Kapitels VerO-GBA im Einzelfall einen Spielraum für die Bewertung von Studiendaten gegenüber einem nicht im betreffenden Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimittel eröffnen kann, unabhängig von dessen Listung in Anl. VI (Teil A) der AM-RL. Voraussetzung für das Heranziehen von Studiendaten in einem solchen Fall ist das Vorliegen einer sachlich und medizinisch begründeten Off-label-Anwendung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Alleine auf den angeblichen, formalen Zulassungsstatus eines Arzneimittels abzustellen, greift daher ohnehin zu kurz.</p> <p>In der Versorgungsrealität werden sowohl Bendamustin als auch Rituximab im Indikationsgebiet CLL sowohl in der Erstlinien- als auch Zweitlinientherapie eingesetzt. Würde eine solche Zulassung nicht vorliegen, müssten von Seiten der gesetzlichen Krankenkassen nach dem Sozialgesetzbuch V und den einschlägigen Prüfvereinbarungen Regressanträge gegenüber den verschreibenden Ärzten wegen einer Verordnung außerhalb des GKV-Leistungskatalogs gestellt werden. Solche Anträge sind nicht bekannt und würden zu einer erheblichen Veränderung des Versorgungsalltags innerhalb der CLL in der Erst- und Zweitlinientherapie führen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Dass B-R als ein guter Vertreter der zVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie bevorzugt in Kombination mit Rituximab“ trotz einer fehlenden expliziten Zulassung hier bewertet werden kann, lässt sich sachlich und medizinisch begründen. In der Versorgung wird bei Patienten der Erstlinientherapie B-R bevorzugt eingesetzt. Die Leitlinien der DGHO empfehlen bei Patienten im Spätrezidiv die Wiederholung der Primärtherapie (also indirekt den bevorzugten Einsatz von B-R) aber auch direkt den Einsatz von B-R.</p> <p>Dementsprechend zeigen Versorgungsdaten, dass bei vorbehandelten Patienten mit CLL B-R bevorzugt, das heißt überproportional häufig, eingesetzt wird. Zudem ist Bendamustin in Kombination mit Rituximab in der Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL explizit zugelassen und Rituximab ist in Kombination mit Chemotherapie (wozu auch Bendamustin zählt) bei vorbehandelten Patienten mit CLL zugelassen.</p> <p>Das IQWiG hätte nicht mit der Begründung einer fehlenden Zulassung von B-R die Bewertung der Studie CLL3001 und die Bewertung des indirekten Vergleichs von Ibrutinib Monotherapie mit B-R unterlassen dürfen, da eine zVT nur grundsätzlich zugelassenen sein muss. Bei B-R liegt eine sachliche und medizinische Begründung vor, da diese Chemotherapie bevorzugt in der Versorgung eingesetzt und in der Leitlinie der DGHO empfohlen wird. Zudem hat das IQWiG selbst in der Nutzenbewertung zu Idelalisib darauf verwiesen, dass bei vorbehandelten Patienten mit CLL bei den Kosten zur zVT nicht nur die Kosten von Bendamustin sondern auch die Kosten von Rituximab einzuschließen sind.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Damit wird der Widerspruch zu o.g. Entscheidung im Verfahren zu Idelalisib deutlich. Im Verfahren zu Idelalisib schreibt das IQWiG in seinem Bescheid vom 22.12.2014:</p> <p><i>„In der Fach- und Gebrauchsinformation von Bendamustin steht als Anwendungsgebiet: „Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.“ Weiter lautet es in der Dosierungsempfehlung: „Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die auf Rituximab nicht ansprechen: 120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2 alle 3 Wochen“ [...]. Dabei lässt die Fachinformation offen, ob die Monotherapie als alleinige Gabe von Bendamustin und / oder als Gabe von Bendamustin mit Rituximab zu verstehen ist. Diese Dosierungsempfehlungen hat der pU nicht bei allen von ihm gewählten Regimen beachtet.</i></p> <p><i>Für die Bewertung wurden exemplarisch 4 der vom pU angegebenen Regime bewertet, die eine unterschiedliche Anzahl von Wirkstoffen einschließen (R-CHOP, Clb-R und FC-R, B-R). Die Bewertung beruht zunächst auf den von dem pU gewählten Regimen, ohne die Dosierungsempfehlungen, wie oben beschrieben, zu berücksichtigen. Anschließend werden 2 Neuberechnungen durchgeführt, und zwar 1. unter Beibehaltung der vom pU gewählten Dosierungen und 2. unter Berücksichtigung der von den Fach- und Gebrauchsinformationen empfohlenen Dosierungen. Für Bendamustin wird für die 2. Neuberechnung eine Rituximab-Gabe eingeschlossen, wie es die zweckmäßige Vergleichstherapie vorsieht.“</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>(I.38,29) (11).</p> <p>Im jetzt veröffentlichten Bericht zu Ibrutinib bezieht sich das IQWiG auf eine „Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6]“ und schreibt weiter, dass „Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen [ist]“ (I.13).</p> <p>In Deutschland ist für die Zulassung von Monoklonalen Antikörpern das Paul-Ehrlich-Institut und nicht das Bundesamt für Arzneimittel zuständig. Da der monoklonale Antikörper Rituximab eine Zulassung in Kombination mit Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten mit CLL hat, hätte die Frage der Zulassung von Bendamustin/Rituximab über das Paul-Ehrlich-Institut erfolgen müssen. Zumindest hätte das IQWiG zusätzlich beim Paul-Ehrlich-Institut nachfragen müssen, ob eine entsprechende Zulassung des Antikörpers Rituximab in der Kombination mit Bendamustin vorliegt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Abschließend ist festzuhalten, dass die Herleitung zum Ausschluss der Studie CLL3001 formal nicht haltbar ist und darüber hinaus eine sachlich nicht zu rechtfertigende Ungleichbehandlung zu Lasten der Substanz Ibrutinib im Vergleich zu direkten Wettbewerbern (Idelalisib) stattfindet.</b></p>	<p>Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bendamustin in Kombination ist als Therapieoption im Rahmen der zVT anzuerkennen und die Studie CLL3001 und der indirekte Vergleich von Ibrutinib mit B-R sind zu bewerten.</b></p>	
<p>IQWiG Bewertungsmodul I, S. I.4, Z. 14-19 und S. I.13, Z. 10-15</p>	<p><b><u>Population 1a</u></b>  <b>Fehlende Bewertung Ibrutinib Monotherapie versus Bendamustin/Rituximab</b></p> <p>Das IQWiG bewertet den im Dossier dargestellten Vergleich von Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab nicht und gibt als Grund dafür an, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL nicht zugelassen sei.</p> <p>IQWiG Zitat:  <i>„Nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen. Somit entspricht weder der Vergleichsarm (Placebo + B-R) noch der Interventionsarm (Ibrutinib + B-R) den Zulassungsvoraussetzungen.</i></p> <p><i>Der pU legt einen nicht Adjustierten Indirekten Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC)</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>mit dem Placebo + B-R-Arm der Studie CLL3001 vor. Da die Studie CLL3001 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib für die Fragestellung 1a geeignet ist (siehe oben), ist auch der nicht Adjustierte Indirekte Vergleich, in den diese Studie eingeht, nicht relevant.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme ausgeführt, liegt eine Zulassung des Antikörpers Rituximab in Kombination mit Chemotherapie vor. Insofern hätte auch der von Janssen im Dossier dargelegte Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC) mit dem Placebo + BR-Arm der Studie CLL3001 bewertet werden müssen.</p> <p>Im Dossier hatte Janssen einen Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib + BSC vs. Ofatumumab + BSC) mit dem Placebo + BR-Arm der Studie CLL3001 in einem Cox Modell gegenüber gestellt.</p> <p>Für die Analyse wurden getrennte, multivariate Cox-Modelle (Proportionale Hazard-Modelle) für das <i>progressionsfreie Überleben</i> und das <i>Gesamtüberleben</i> gerechnet. Für die Stellungnahme wurde zusätzlich noch der Endpunkt <i>Nebenwirkungen</i> mit eingeschlossen. Diese Modelle beinhalten Kovariate, welche einen Einfluss auf das Ergebnis der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL haben.</p> <p>Diese eingeschlossenen Kovariaten sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktär gegenüber Purinanaloga</li> </ul>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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"> <li>• del11q</li> <li>• Rai-Stadium IV</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• ECOG Score</li> <li>• Bulky Disease</li> <li>• IgVH-Status</li> </ul> <p>Im Folgenden sind die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib im <i>Gesamtüberleben</i>, im <i>Progressionsfreien Überleben</i> und zu den <i>unerwünschten Ereignissen</i> <math>\geq</math> Grad 3 dargestellt.</p> <p><u><i>Nicht Adjustierter Indirekter Vergleich Bendamustin-Rituximab- vs. Ibrutinib-Mono-Therapie (PCYC-1112-CA vs. CLL3001)</i></u></p> <p>Um einen Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Therapie bzw. mit einer Kombinationstherapie von B-R + Ibrutinib zu erlauben, sind in Tabelle 1 Ergebnisse eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA mit den beiden Therapie-Armen der Studie CLL3001 zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt Gesamtüberleben</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 536 672 638">Indirekter Vergleich</th> <th data-bbox="680 536 1285 638">HR<sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="282 644 1285 715"><b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 721 672 823">Ibrutinib-Mono</td> <td data-bbox="680 721 1285 823">0,51 (0,27; 0,96); 0,0371</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 829 672 932">Ofatumumab</td> <td data-bbox="680 829 1285 932">1,24 (0,71; 2,16); 0,4419</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 938 672 1040">B-R + Ibrutinib</td> <td data-bbox="680 938 1285 1040">0,60 (0,3; 0,99); 0,0439</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1046 672 1149">BR</td> <td data-bbox="680 1046 1285 1149">1,00</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="282 1155 1285 1276">                     a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR &lt; 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib.                      Quelle: (12)                 </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="282 1347 1285 1372">Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Studienteilnehmern, die eine Ibruti-</p>	Indirekter Vergleich	HR <sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert	<b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b>		Ibrutinib-Mono	0,51 (0,27; 0,96); 0,0371	Ofatumumab	1,24 (0,71; 2,16); 0,4419	B-R + Ibrutinib	0,60 (0,3; 0,99); 0,0439	BR	1,00	a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: (12)		
Indirekter Vergleich	HR <sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert															
<b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b>																
Ibrutinib-Mono	0,51 (0,27; 0,96); 0,0371															
Ofatumumab	1,24 (0,71; 2,16); 0,4419															
B-R + Ibrutinib	0,60 (0,3; 0,99); 0,0439															
BR	1,00															
a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: (12)																

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

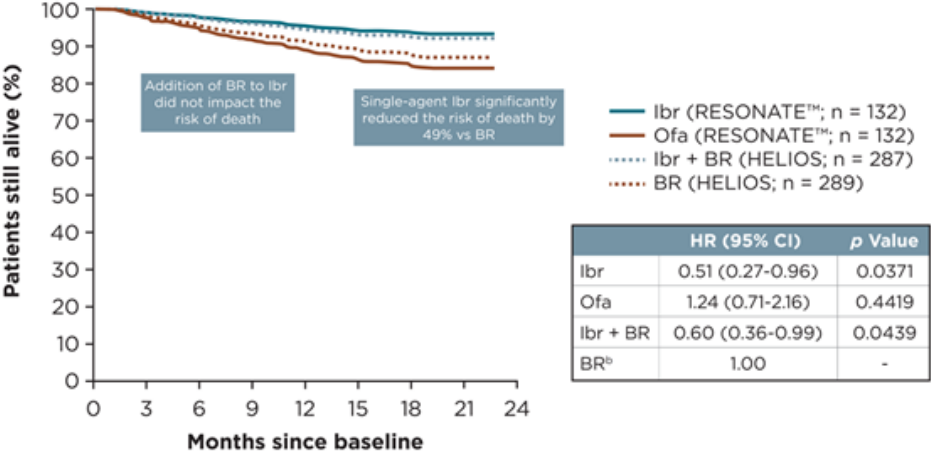
<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	<p>nib-Monotherapie erhalten hatten war vergleichbar mit derjenigen, die eine Kombination von B-R mit Ibrutinib erhalten hatten [Ibrutinib-Mono: HR (95 %-KI): 0,51 (0,27; 0,96); p = 0,0371; B-R + Ibrutinib: HR (95 %-KI): 0,60 (0,3; 0,99); p = 00439] (Tabelle 1).</p> <p>Im Vergleich mit einer BR-Therapie ohne Ibrutinib war eine Ibrutinib-Monotherapie mit einer statistisch signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (Tabelle 1 und Abbildung 3).</p>  <table border="1" data-bbox="878 1114 1236 1273"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (95% CI)</th> <th>p Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibr</td> <td>0.51 (0.27-0.96)</td> <td>0.0371</td> </tr> <tr> <td>Ofa</td> <td>1.24 (0.71-2.16)</td> <td>0.4419</td> </tr> <tr> <td>Ibr + BR</td> <td>0.60 (0.36-0.99)</td> <td>0.0439</td> </tr> <tr> <td>BR<sup>b</sup></td> <td>1.00</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		HR (95% CI)	p Value	Ibr	0.51 (0.27-0.96)	0.0371	Ofa	1.24 (0.71-2.16)	0.4419	Ibr + BR	0.60 (0.36-0.99)	0.0439	BR <sup>b</sup>	1.00	-	
	HR (95% CI)	p Value															
Ibr	0.51 (0.27-0.96)	0.0371															
Ofa	1.24 (0.71-2.16)	0.4419															
Ibr + BR	0.60 (0.36-0.99)	0.0439															
BR <sup>b</sup>	1.00	-															

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, PCYC-1112-CA (RESONA-

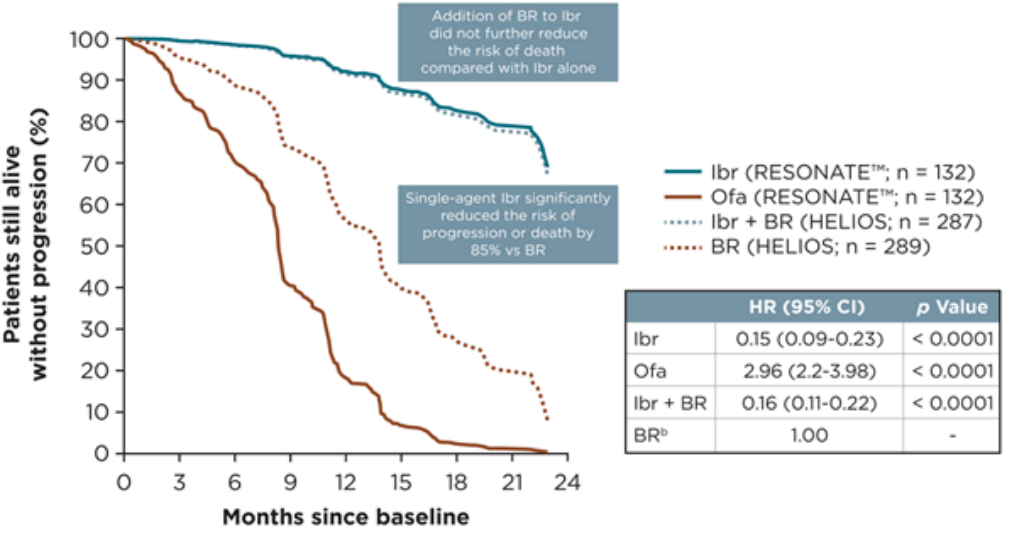
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>TE) vs. CLL3001 (HELIOS) (12)</p> <p>Um einen Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Therapie bzw. mit einer Kombinationstherapie von B-R + Ibrutinib zu erlauben, sind in Tabelle 2 Ergebnisse eines indirekten Vergleichs des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA mit den beiden Therapie-Armen der Studie CLL3001 zum Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse des indirekten Vergleichs PCYC-1112-CA vs. CLL3001, Endpunkt progressionsfreies Überleben</p> <table border="1" data-bbox="277 935 1296 1348"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 935 752 1046">Indirekter Vergleich</th> <th data-bbox="752 935 1296 1046">HR<sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 1046 1296 1126"><b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1126 752 1238">Ibrutinib-Mono</td> <td data-bbox="752 1126 1296 1238">0,15 (0,09; 0,23); &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1238 752 1348">Ofatumumab</td> <td data-bbox="752 1238 1296 1348">2,96 (2,2; 3,98); &lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	HR <sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert	<b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b>		Ibrutinib-Mono	0,15 (0,09; 0,23); < 0,0001	Ofatumumab	2,96 (2,2; 3,98); < 0,0001	
Indirekter Vergleich	HR <sup>a</sup> (95 %-KI); p-Wert									
<b>PCYC-1112-CA vs. CLL3001</b>										
Ibrutinib-Mono	0,15 (0,09; 0,23); < 0,0001									
Ofatumumab	2,96 (2,2; 3,98); < 0,0001									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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="277 528 1294 852"> <tr> <td data-bbox="277 528 752 635">B-R + Ibrutinib</td> <td data-bbox="752 528 1294 635">0,16 (0,11; 0,22); &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 635 752 735">BR</td> <td data-bbox="752 635 1294 735">1,00</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 735 1294 852">                     a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR &lt; 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib.                      Quelle: (12)                 </td> </tr> </table> <p data-bbox="277 922 1294 1102">Beim indirekten Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus B-R mit Ibrutinib zeigten sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens vergleichbare Ergebnisse für beide Interventionen [Ibrutinib-Mono: HR (95 %-KI): 0,15 (0,09; 0,23); p &lt; 0,0001; B-R + Ibrutinib: HR (95 %-KI): 0,16 (0,11; 0,22); &lt; 0,0001].</p> <p data-bbox="277 1118 1294 1222">Der indirekte Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Kombinationstherapie zeigte eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie (Tabelle 2 und Abbildung 4).</p>	B-R + Ibrutinib	0,16 (0,11; 0,22); < 0,0001	BR	1,00	a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: (12)		
B-R + Ibrutinib	0,16 (0,11; 0,22); < 0,0001							
BR	1,00							
a: Der BR-Arm der Studie CLL3001 wurde als Referenzarm verwendet. Ein HR < 1 ist zu Gunsten von Ibrutinib. Quelle: (12)								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>															
	 <p>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben, PCYC-1112-CA vs. CLL3001 (12)</p> <p>Um einen Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Therapie bzw. mit einer Kombinationstherapie von B-R + Ibrutinib zu erlauben, sind in Tabelle 3 Ergebnisse eines indirekten Vergleichs des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA mit den beiden Therapie-Armen der Studie CLL3001 zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="907 837 1276 997"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (95% CI)</th> <th>p Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibr</td> <td>0.15 (0.09-0.23)</td> <td>&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Ofa</td> <td>2.96 (2.2-3.98)</td> <td>&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Ibr + BR</td> <td>0.16 (0.11-0.22)</td> <td>&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>BR<sup>a</sup></td> <td>1.00</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		HR (95% CI)	p Value	Ibr	0.15 (0.09-0.23)	< 0.0001	Ofa	2.96 (2.2-3.98)	< 0.0001	Ibr + BR	0.16 (0.11-0.22)	< 0.0001	BR <sup>a</sup>	1.00	-	
	HR (95% CI)	p Value															
Ibr	0.15 (0.09-0.23)	< 0.0001															
Ofa	2.96 (2.2-3.98)	< 0.0001															
Ibr + BR	0.16 (0.11-0.22)	< 0.0001															
BR <sup>a</sup>	1.00	-															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)																																																																
Tabelle 5: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT PCYC-1112-CA und CLL3001 (indirekter Vergleich B-R vs Ibrutinib)																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Arm</th> <th rowspan="2">Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)</th> <th colspan="3">Unerwünschtes Ereignis</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>Median (Wochen)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Jegliches UE</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>278 (96,9)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2">0,879 (0,694; 1,114); 0,2875</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>194 (99,5)</td> <td>0,43</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Jegliches SUE</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>151 (52,6)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2">0,876 (0,628; 1,223); 0,4364</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>81 (41,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>41 (14,3)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2">0,901 (0,471; 1,723); 0,7532</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>16 (8,2)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>241 (84,0)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2"><b>0,483</b> <b>(0,365; 0,641); &lt; 0,0001</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>111 (56,9)</td> <td>27,86</td> </tr> </tbody> </table>			Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis			n (%)	Median (Wochen)	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	<b>Jegliches UE</b>					BR	287	278 (96,9)	k. A.	0,879 (0,694; 1,114); 0,2875	Ibrutinib	195	194 (99,5)	0,43	<b>Jegliches SUE</b>					BR	287	151 (52,6)	k. A.	0,876 (0,628; 1,223); 0,4364	Ibrutinib	195	81 (41,5)	n. e.	<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					BR	287	41 (14,3)	k. A.	0,901 (0,471; 1,723); 0,7532	Ibrutinib	195	16 (8,2)	n. e.	<b>Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</b>					BR	287	241 (84,0)	k. A.	<b>0,483</b> <b>(0,365; 0,641); &lt; 0,0001</b>	Ibrutinib	195	111 (56,9)	27,86
Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Unerwünschtes Ereignis																																																																
		n (%)	Median (Wochen)	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>																																																														
<b>Jegliches UE</b>																																																																		
BR	287	278 (96,9)	k. A.	0,879 (0,694; 1,114); 0,2875																																																														
Ibrutinib	195	194 (99,5)	0,43																																																															
<b>Jegliches SUE</b>																																																																		
BR	287	151 (52,6)	k. A.	0,876 (0,628; 1,223); 0,4364																																																														
Ibrutinib	195	81 (41,5)	n. e.																																																															
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>																																																																		
BR	287	41 (14,3)	k. A.	0,901 (0,471; 1,723); 0,7532																																																														
Ibrutinib	195	16 (8,2)	n. e.																																																															
<b>Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</b>																																																																		
BR	287	241 (84,0)	k. A.	<b>0,483</b> <b>(0,365; 0,641); &lt; 0,0001</b>																																																														
Ibrutinib	195	111 (56,9)	27,86																																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>a: HR beruht auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell (Ibrutinib vs B-R). Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. Quelle: (13)</p> <p>Tabelle 6: : Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 10%) ausgewählten unerwünschten Ereignissen nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT PCYC-1112-CA und CLL3001 (indirekter Vergleich Ibrutinib vs. B-R + Ibrutinib)</p> <table border="1" data-bbox="277 826 1283 1367"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)</th> <th>UE n (%)</th> <th>Woche, Median<sup>b</sup></th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Neutropenie</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>167 (58,2)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2">0,287 (0,190; 0,435); &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>42 (21,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Anämie</b></td> </tr> <tr> <td>BR</td> <td>287</td> <td>65 (22,6)</td> <td>k. A.</td> <td rowspan="2">0,634 (0,402; 0,998); 0,0492</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>195</td> <td>44 (22,6)</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	Woche, Median <sup>b</sup>	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	<b>Neutropenie</b>					BR	287	167 (58,2)	k. A.	0,287 (0,190; 0,435); < 0,0001	Ibrutinib	195	42 (21,5)	n. e.	<b>Anämie</b>					BR	287	65 (22,6)	k. A.	0,634 (0,402; 0,998); 0,0492	Ibrutinib	195	44 (22,6)	n. e.	
Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	Woche, Median <sup>b</sup>	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>																															
<b>Neutropenie</b>																																			
BR	287	167 (58,2)	k. A.	0,287 (0,190; 0,435); < 0,0001																															
Ibrutinib	195	42 (21,5)	n. e.																																
<b>Anämie</b>																																			
BR	287	65 (22,6)	k. A.	0,634 (0,402; 0,998); 0,0492																															
Ibrutinib	195	44 (22,6)	n. e.																																



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>				
	<b>Thrombozytopenie</b>				
	BR	287	88 (30,7)	k. A.	0,430 (0,247; 0,751); 0,003
	Ibrutinib	195	33 (16,9)	n. e.	
	<b>Pyrexie</b>				
	BR	287	71 (24,7)	k. A.	1,002 (0,631; 1,590); 0,9949
	Ibrutinib	195	46 (23,6)	n. e.	
	<b>Fatigue</b>				
	BR	287	62 (21,6)	k. A.	1,167 (0,749 ; 1,819); 0,4956
	Ibrutinib	195	54 (27,7)	n. e.	
	<b>Diarrhö</b>				
	BR	287	102 (35,5)	k. A.	2,864 (1,937 ; 4,234); < 0,0001
	Ibrutinib	195	93 (47,7)	47,29	
	<b>Übelkeit</b>				
	BR	287	106 (36,9)	k. A.	0,580 (0,378; 0,890); 0,0127
	Ibrutinib	195	51 (26,2)	n. e.	
	<b>Obstipation</b>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>					
	BR	287	53 (18,5)	k. A.	0,762 (0,445; 1,303); 0,3202	
	lbrutinib	195	30 (15,4)	n. e.		
	<b>Erbrechen</b>					
	BR	287	39 (13,6)	k. A.	0,596 (0,314; 1,128); 0,1118	
	lbrutinib	195	28 (14,4)	n. e.		
	<b>Infektion der oberen Atemwege</b>					
	BR	287	48 (16,7)	k. A.	1,322 (0,779; 2,244); 0,3008	
	lbrutinib	195	31 (15,9)	n. e.		
	<b>Rückenschmerzen</b>					
	BR	287	30 (10,5)	k. A.	2,128 (0,998; 4,535); 0,0505	
	lbrutinib	195	22 (11,3)	n. e.		
	<b>Kopfschmerzen</b>					
	BR	287	41 (14,3)	k. A.	0,581 (0,316; 1,068); 0,0804	
	lbrutinib	195	27 (13,8)	n. e.		
	<b>Husten</b>					
	BR	287	55 (19,2)	k. A.	0,792	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>				
	lbrutinib	195	38 (19,5)	n. e.	(0,496; 1,265); 0,3283
	<b>Stomatitis</b>				
	BR	287	1 (0,3)	k. A.	10,929
	lbrutinib	195	21 (10,8)	n. e.	(2,942; 40,604); 0,0004
	<b>Peripheres Ödem</b>				
	BR	287	35 (12,2)	k. A.	0,814
	lbrutinib	195	22 (11,3)	n. e.	(0,448; 1,478); 0,4982
	<b>Sinusitis</b>				
	BR	287	2 (0,7)	k. A.	1,215
	lbrutinib	195	21 (10,8)	n. e.	(0,621; 2,374); 0,5698
	<b>Kontusion</b>				
	BR	287	1 (0,3)	k. A.	3,141
	lbrutinib	195	21 (10,8)	n. e.	(1,277; 7,729); 0,0127
	<b>Infusionsbedingte Reaktion</b>				
	BR	287	48 (16,7)	k. A.	0,000
	lbrutinib	195	0 (0,0)	n. e.	(0,000; n. b.); 0,9694

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>				
	<b>Arthralgie</b>				
	BR	287	31 (10,8)	k. A.	1,565 (0,824; 2,971); 0,1714
	lbrutinib	195	34 (17,4)	n. e.	
	<b>Muskelspasmen</b>				
	BR	287	34 (11,8)	k. A.	3,171 (1,542; 6,522); 0,0017
	lbrutinib	195	25 (12,8)	n. e.	
	<b>Schmerzen der Extremitäten</b>				
	BR	287	3 (1,0)	k. A.	2,356 (0,996; 5,576); 0,0512
	lbrutinib	195	20 (10,3)	n. e.	
	<b>Schwindel</b>				
	BR	287	6 (2,1)	k. A.	2,434 (1,031; 5,747); 0,0425
	lbrutinib	195	22 (11,3)	n. e.	
	<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>				
	BR	287	1 (0,3)	k. A.	4,466 (1,122; 17,773); 0,0337
	lbrutinib	195	8 (4,1)	n. e.	
	<b>Dyspnoe</b>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>				
	BR	287	15 (5,2)	k. A.	0,706 (0,355; 1,403); 0,3201
	lbrutinib	195	23 (11,8)	n. e.	
	<b>Petechien</b>				
	BR	287	8 (2,8)	k. A.	35,557 (4,259; 296,86); 0,001
	lbrutinib	195	27 (13,8)	n. e.	
	<b>Nachtschweiß</b>				
	BR	287	6 (2,1)	k. A.	1,864 (0,666; 5,216); 0,2356
	lbrutinib	195	10 (5,1)	n. e.	
	<b>Ausschlag</b>				
	BR	287	52 (18,1)	k. A.	0,408 (0,183; 0,911); 0,0288
	lbrutinib	195	15 (7,7)	k. A.	
	<b>Bronchitis</b>				
	BR	287	37 (12,9)	k. A.	0,295 (0,113; 0,771); 0,0128
	lbrutinib	195	8 (4,1)	k. A.	
	<b>Appetitverlust</b>				
	BR	287	36 (12,5)	k. A.	0,569

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
	Ibrutinib	195	13 (6,7)	k. A.	(0,298; 1,086); 0,0871	
<b>Pneumonie</b>						
	BR	287	36 (12,5)	k. A.	0,765	
	Ibrutinib	195	19 (9,7)	k. A.	(0,415; 1,409); 0,39	
<b>Abdominale Schmerzen</b>						
	BR	287	34 (11,8)	k. A.	1,040	
	Ibrutinib	195	16 (8,2)	k. A.	(0,475; 2,279); 0,9211	
<b>Febrile Neutropenie</b>						
	BR	287	34 (11,8)	k. A.	0,512	
	Ibrutinib	195	4 (2,1)	k. A.	(0,211; 1,242); 0,1386	
<b>Schüttelfrost</b>						
	BR	287	31 (10,8)	k. A.	0,549	
	Ibrutinib	195	7 (3,6)	k. A.	(0,238; 1,268); 0,1602	
<p>a: HR beruht auf einem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell (Ibrutinib vs. B-R). Die p-Werte für OR und RR basieren auf einem Chi-squared Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für <i>Proportion Differences</i>. Quelle: (13)</p>						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der indirekte Vergleich einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer BR-Kombinationstherapie zeigte eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie insbesondere bei <i>Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</i> HR (95 %-KI) 0,483 (0,365; 0,641); p = &lt; 0,0001 (Tabelle 3).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Der indirekte Vergleich der Ibrutinib-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab ist zu bewerten. Die signifikanten Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib im Bereich <i>Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Jegliches Unerwünschtes Ereignis ≥ CTC-Grad 3</i> sind anzuerkennen. Zum Teil liegen hier Ergebnisse mit einem dramatischen Effekt vor (PFS HR (95 %-KI): 0,15 (0,09; 0,23); p &lt; 0,0001), die nicht durch mögliche Limitationen des indirekten Vergleichs verursacht worden seien können. Damit liegt für die Population 1a der vorbehandelten Patienten mit CLL, die sich im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie für die Kombination Bendamustin/Rituximab qualifizieren, was die Mehrheit der Patienten ist, in der Gesamtschau ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen vor.</b></p>	<p>Ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich des Ibrutinib-Arms der Studie PCYC-1112-CA und des Vergleichsarms der Studie CLL3001 (Bendamustin in Kombination mit Rituximab) kann ebenso wenig für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation herangezogen werden. In der für diesen indirekten Vergleich und auch für weitere Teilpopulationen herangezogenen Studie, der randomisierten, offenen Phase-III-Studie PCYC-1112-CA, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib (195 Patienten) gegenüber dem aktiven Komparator Ofatumumab (196 Patienten), jeweils in Verbindung mit Best-Supportive-Care, untersucht.</p>
Bewertungsmodalität I, S. I.4,	<p><b><u>Population 1a</u></b></p> <p><b>Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher in der Population 1a von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nicht anerkannt</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
Z. 37-42	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert den adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Studie PCYC-1112-CA (Ibrutinib vs. Ofatumumab) und OMB114242 (Ofatumumab vs. <i>Physician's choice</i>). Dabei unterstellt das IQWiG, dass sich die Gesamtpopulationen der beiden Studien unterscheiden und behauptet, dass es sich bei den Patienten der OMB114242 um mindestens doppelt-refraktäre Patienten handelt:</p> <p><i>„Des Weiteren unterscheiden sich die Gesamtpopulationen beider Studien insbesondere in der Anzahl der Vortherapien. Unter der Annahme, dass der weitaus überwiegende Anteil an Patienten der Studie OMB114242 mindestens doppelt-refraktär war, war dieser Anteil gemäß Definition des pU für eine Chemotherapie nicht geeignet und entsprach demnach nicht der Population der Fragestellung 1a (Chemotherapie angezeigt).“</i></p> <p>Der indirekte Vergleich wurde für vier verschiedene Populationen der PCYC-1112-CA Studie durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtpopulation</li> <li>- Refraktäre</li> <li>- Refraktäre, Bulky Disease, <math>\geq 2</math> Vortherapien</li> <li>- MAIC Analyse mit einer Anpassung der Basis Charakteristika der PCYC-1112-CA Studie</li> </ul>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 dieser Stellungnahme wird der adjustierte indirekte Vergleich um folgende Population ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtpopulation ohne doppelt-refraktäre Patienten und Patienten mit 17p-Deletion</li> </ul> <p><b>Tabelle 5 bis Tabelle 9</b> zeigt die <i>Baseline</i>-Charakteristika der Gesamtpopulation sowie adjustierte Populationen der PCYC-1112-CA-Studie im Vergleich zur OMB114242-Studie. Dabei kann in Bezug auf das Alter, Geschlecht, RAI Stadium und in der Anzahl der Vortherapien von einer hinreichenden Vergleichbarkeit ausgegangen werden.</p> <p>Insbesondere in der Population mit refraktärer Erkrankung, <i>Bulky Disease</i> und <math>\geq 2</math> Vortherapien der Studie PCYC-1112-CA konnten vergleichbare <i>Baseline</i>-Charakteristika im Vergleich zur OMB114242-Studie festgestellt werden. Die vom IQWiG kritisierte unterschiedliche Anzahl von Vortherapien trifft hier nicht zu. Die mediane Anzahl von Vortherapien betrug in der Population mit refraktärer Erkrankung, <i>Bulky Disease</i> und <math>\geq 2</math> Vortherapien der PCYC-1112-CA-Studie 3 und in der OMB114242 Studie 3,5.</p> <p>Darüber hinaus trifft das IQWiG die Aussage, dass es sich bei den Patienten in der OMB114242-Studie größtenteils um doppelt-refraktäre Patienten handelt. Alleine aus der Anzahl der Vortherapien kann jedoch kein Rückschluss darauf gezogen werden, wie hoch der Anteil der doppelt-refraktären Patienten war. Auch bleibt unklar, wie das IQWiG einen refrak-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>tären Patienten definiert. Diese Aussage kann nicht anhand der Publikationen zu dieser Studie belegt werden. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die wenigsten Patienten in dieser Studie doppelt-refraktär waren, da ein Großteil der Patienten in der Studie weiterhin mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Doppelt refraktäre Patienten hätten im Rahmen der <i>Physicians' choice</i>-Therapie keine Chemotherapie erhalten sollen. Da jedoch 62 % der Patienten in der OMB114242-Studie eine chemotherapiehaltige Therapie erhielten, kann bei der Mehrzahl der Patienten davon ausgegangen werden, dass sie von keiner doppelten Refraktärität betroffen waren. In der Studie OMB114242 wurden 28 % der Patienten mit Alkylanzien-, 12 % mit Bendamustin-, 9 % mit Chlorambucil und 14 % mit Fludarabin-haltigen Chemotherapien behandelt. Aufgrund des hohen Anteils Chemotherapie innerhalb des <i>Physicians' choice</i>-Arms kann geschlossen werden, dass die meisten Patienten in der Studie OMB114242 fähig waren, eine Chemotherapie zu erhalten.</p> <p>Der Argumentation des IQWiGs, dass die Studie OMB114242 nach den Kriterien von Janssen für doppelt-refraktäre Patienten eigentlich in Population 1b dargestellt werden muss, ergibt sich so nicht. Janssen hat in Population 1b eine doppelt-refraktäre Population präsentiert, für die eine klare Definition gegeben wurde. Die Definition der doppelt-refraktären Population aus der CLL1112 ist wie folgt:</p> <p>So hatten die Patienten der Population 1b mindestens einmal innerhalb von 12 Monaten einen Rückfall nach einer Chemo-Immuntherapie und</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>zusätzlich mindestens <b>einmal innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn einen Rückfall</b> nach einer Chemotherapie erlitten <b>und</b> es wurde <b>jeweils innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn eine erneute anti-CLL Therapie</b> begonnen. Erst bei Vorliegen dieser strengen Kriterien (Zeit bis zur nächsten Behandlung nach Therapiebeginn unter 12 Monate in zwei unterschiedlichen Therapien) kann davon ausgegangen, dass die Patienten nicht mehr für eine weitere Chemotherapie in Frage kommen. Das IQWiG geht aber alleine aufgrund der Anzahl Vortherapien davon aus, dass die Patienten mindestens doppelt-refraktär waren.</p> <p>Insofern ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten in der OMB114242 nicht doppelt-refraktär im Sinne der von Janssen genutzten Definition war und die Studie deshalb in Population 1a zu verwenden ist.</p> <p>Im Folgenden werden die <i>Baseline</i>-Charakteristika der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Populationen mit der Studie OMB114242 gegenübergestellt. Darüber hinaus wird neben den im Dossier präsentierten Populationen eine weitere Population der Studie PCYC-1112-CA für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine Population ohne Patienten mit doppelter Refraktärität und Deletion 17p Mutation.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
	<p>Tabelle 7: Vergleich der Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation PCYC-1112-CA vs. OMB114242</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Levels</th> <th colspan="2">PCYC-1112-CA</th> <th colspan="2">OMB114242</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumum-ab</th> <th>Ofatumum-ab</th> <th>Physicians' choice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alter</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>67 (30- 86)</td> <td>67 (37-88)</td> <td>61.5 (46–82)</td> <td>63.0 (40–76)</td> </tr> <tr> <td><b>Geschlecht</b></td> <td>Weiblich n (%)</td> <td>66 (33.8% )</td> <td>59 (30.1% )</td> <td>24 (30%)</td> <td>14 (33%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>0 n (%)</td> <td>5 (2.6% )</td> <td>2 (1.0% )</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>1 n (%)</td> <td>51 (26.2% )</td> <td>42 (21.4% )</td> <td rowspan="2">33 (42%)</td> <td rowspan="2">18 (42%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>2 n (%)</td> <td>30 (15.4% )</td> <td>39 (19.9% )</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>3 n (%)</td> <td>23 (11.8% )</td> <td>35 (17.9% )</td> <td rowspan="2">43 (54%)</td> <td rowspan="2">24 (56%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>4 n (%)</td> <td>86 (44.1% )</td> <td>78 (39.8% )</td> </tr> <tr> <td><b>Del17p</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>63 (32.3% )</td> <td>64 (32.7% )</td> <td>15 (19%)</td> <td>9 (21%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del11q</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>63 (32.3% )</td> <td>59 (30.1% )</td> <td>21 (27)</td> <td>12 (28%)</td> </tr> <tr> <td><b>Anzahl Vortherapien</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>3 (1-12)</td> <td>2 (1-13)</td> <td>4 (2–16)</td> <td>3 (2–11)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Levels	PCYC-1112-CA		OMB114242		Ibrutinib	Ofatumum-ab	Ofatumum-ab	Physicians' choice	<b>Alter</b>	Median (min-max)	67 (30- 86)	67 (37-88)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)	<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	66 (33.8% )	59 (30.1% )	24 (30%)	14 (33%)	<b>RAI stage</b>	0 n (%)	5 (2.6% )	2 (1.0% )	0	0	<b>RAI stage</b>	1 n (%)	51 (26.2% )	42 (21.4% )	33 (42%)	18 (42%)	<b>RAI stage</b>	2 n (%)	30 (15.4% )	39 (19.9% )	<b>RAI stage</b>	3 n (%)	23 (11.8% )	35 (17.9% )	43 (54%)	24 (56%)	<b>RAI stage</b>	4 n (%)	86 (44.1% )	78 (39.8% )	<b>Del17p</b>	Yes n (%)	63 (32.3% )	64 (32.7% )	15 (19%)	9 (21%)	<b>Del11q</b>	Yes n (%)	63 (32.3% )	59 (30.1% )	21 (27)	12 (28%)	<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (1-12)	2 (1-13)	4 (2–16)	3 (2–11)	
Variable	Levels			PCYC-1112-CA		OMB114242																																																														
		Ibrutinib	Ofatumum-ab	Ofatumum-ab	Physicians' choice																																																															
<b>Alter</b>	Median (min-max)	67 (30- 86)	67 (37-88)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)																																																															
<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	66 (33.8% )	59 (30.1% )	24 (30%)	14 (33%)																																																															
<b>RAI stage</b>	0 n (%)	5 (2.6% )	2 (1.0% )	0	0																																																															
<b>RAI stage</b>	1 n (%)	51 (26.2% )	42 (21.4% )	33 (42%)	18 (42%)																																																															
<b>RAI stage</b>	2 n (%)	30 (15.4% )	39 (19.9% )																																																																	
<b>RAI stage</b>	3 n (%)	23 (11.8% )	35 (17.9% )	43 (54%)	24 (56%)																																																															
<b>RAI stage</b>	4 n (%)	86 (44.1% )	78 (39.8% )																																																																	
<b>Del17p</b>	Yes n (%)	63 (32.3% )	64 (32.7% )	15 (19%)	9 (21%)																																																															
<b>Del11q</b>	Yes n (%)	63 (32.3% )	59 (30.1% )	21 (27)	12 (28%)																																																															
<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (1-12)	2 (1-13)	4 (2–16)	3 (2–11)																																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)																																																																		
	Tabelle 8: Vergleich der <i>Baseline</i> -Charakteristika der refraktären Population PCYC-1112-CA vs. OMB114242  <table border="1" data-bbox="275 603 1263 1177"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Levels</th> <th colspan="2">PCYC-1112-CA</th> <th colspan="2">OMB114242</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Physicians' choice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alter</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>66 ( 41- 84)</td> <td>64 (37- 83)</td> <td>61.5 (46–82)</td> <td>63.0 (40–76)</td> </tr> <tr> <td><b>Geschlecht</b></td> <td>Weiblich n (%)</td> <td>32 (36.8% )</td> <td>23 (6.1%)</td> <td>24 (30%)</td> <td>14 (33%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>0 n (%)</td> <td>1 (1.1% )</td> <td>1 (1.1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>1 n (%)</td> <td>27 (31.0% )</td> <td>19 (21.6%)</td> <td rowspan="2">33 (42%)</td> <td rowspan="2">18 (42%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>2 n (%)</td> <td>17 (19.5% )</td> <td>12 (13.6%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>3 n (%)</td> <td>3 (3.4% )</td> <td>14 (15.9%)</td> <td rowspan="2">43 (54%)</td> <td rowspan="2">24 (56%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>4 n (%)</td> <td>39 (44.8% )</td> <td>42 (47.7%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del17p</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>26 (29.9% )</td> <td>27 (30.7%)</td> <td>15 (19%)</td> <td>9 (21%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del11q</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>26 (29.9% )</td> <td>27 (30.7%)</td> <td>21 (27)</td> <td>12 (28%)</td> </tr> <tr> <td><b>Anzahl Vortherapien</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>3 (1-10)</td> <td>3 (1-10)</td> <td>4 (2–16)</td> <td>3 (2–11)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Levels	PCYC-1112-CA		OMB114242		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice	<b>Alter</b>	Median (min-max)	66 ( 41- 84)	64 (37- 83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)	<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	32 (36.8% )	23 (6.1%)	24 (30%)	14 (33%)	<b>RAI stage</b>	0 n (%)	1 (1.1% )	1 (1.1%)	0	0	<b>RAI stage</b>	1 n (%)	27 (31.0% )	19 (21.6%)	33 (42%)	18 (42%)	<b>RAI stage</b>	2 n (%)	17 (19.5% )	12 (13.6%)	<b>RAI stage</b>	3 n (%)	3 (3.4% )	14 (15.9%)	43 (54%)	24 (56%)	<b>RAI stage</b>	4 n (%)	39 (44.8% )	42 (47.7%)	<b>Del17p</b>	Yes n (%)	26 (29.9% )	27 (30.7%)	15 (19%)	9 (21%)	<b>Del11q</b>	Yes n (%)	26 (29.9% )	27 (30.7%)	21 (27)	12 (28%)	<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (1-10)	3 (1-10)	4 (2–16)	3 (2–11)	
Variable	Levels			PCYC-1112-CA		OMB114242																																																														
		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice																																																															
<b>Alter</b>	Median (min-max)	66 ( 41- 84)	64 (37- 83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)																																																															
<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	32 (36.8% )	23 (6.1%)	24 (30%)	14 (33%)																																																															
<b>RAI stage</b>	0 n (%)	1 (1.1% )	1 (1.1%)	0	0																																																															
<b>RAI stage</b>	1 n (%)	27 (31.0% )	19 (21.6%)	33 (42%)	18 (42%)																																																															
<b>RAI stage</b>	2 n (%)	17 (19.5% )	12 (13.6%)																																																																	
<b>RAI stage</b>	3 n (%)	3 (3.4% )	14 (15.9%)	43 (54%)	24 (56%)																																																															
<b>RAI stage</b>	4 n (%)	39 (44.8% )	42 (47.7%)																																																																	
<b>Del17p</b>	Yes n (%)	26 (29.9% )	27 (30.7%)	15 (19%)	9 (21%)																																																															
<b>Del11q</b>	Yes n (%)	26 (29.9% )	27 (30.7%)	21 (27)	12 (28%)																																																															
<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (1-10)	3 (1-10)	4 (2–16)	3 (2–11)																																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
	<p>Tabelle 9: Vergleich der <i>Baseline</i>-Charakteristika der Refraktären, <i>Bulky Disease</i>, <math>\geq 2</math> Vortherapien Population PCYC1112-CA vs. OMB114242</p> <table border="1" data-bbox="277 603 1265 1177"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Levels</th> <th colspan="2">PCYC-1112-CA</th> <th colspan="2">OMB114242</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Physicians' choice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alter</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>64 (43-84)</td> <td>63 (37-83)</td> <td>61.5 (46–82)</td> <td>63.0 (40–76)</td> </tr> <tr> <td><b>Geschlecht</b></td> <td>Weiblich n (%)</td> <td>16 (33.3%)</td> <td>12 (27.3%)</td> <td>24 (30%)</td> <td>14 (33%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>0 n (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>1 n (%)</td> <td>14 (29.2%)</td> <td>11 (25.0%)</td> <td rowspan="2">33 (42%)</td> <td rowspan="2">18 (42%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>2 n (%)</td> <td>10 (20.8%)</td> <td>4 (9.1%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>3 n (%)</td> <td>2 (4.2%)</td> <td>8 (18.2%)</td> <td rowspan="2">43 (54%)</td> <td rowspan="2">24 (56%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>4 n (%)</td> <td>22 (45.8%)</td> <td>21 (47.7%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del17p</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>13 (27.1%)</td> <td>13 (29.5%)</td> <td>15 (19%)</td> <td>9 (21%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del11q</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>18 (37.5%)</td> <td>13 (29.5%)</td> <td>21 (27)</td> <td>12 (28%)</td> </tr> <tr> <td><b>Anzahl Vortherapien</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>3 (2-10)</td> <td>3 (2-10)</td> <td>4 (2–16)</td> <td>3 (2–11)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Levels	PCYC-1112-CA		OMB114242		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice	<b>Alter</b>	Median (min-max)	64 (43-84)	63 (37-83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)	<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	16 (33.3%)	12 (27.3%)	24 (30%)	14 (33%)	<b>RAI stage</b>	0 n (%)	0	0	0	0	<b>RAI stage</b>	1 n (%)	14 (29.2%)	11 (25.0%)	33 (42%)	18 (42%)	<b>RAI stage</b>	2 n (%)	10 (20.8%)	4 (9.1%)	<b>RAI stage</b>	3 n (%)	2 (4.2%)	8 (18.2%)	43 (54%)	24 (56%)	<b>RAI stage</b>	4 n (%)	22 (45.8%)	21 (47.7%)	<b>Del17p</b>	Yes n (%)	13 (27.1%)	13 (29.5%)	15 (19%)	9 (21%)	<b>Del11q</b>	Yes n (%)	18 (37.5%)	13 (29.5%)	21 (27)	12 (28%)	<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (2-10)	3 (2-10)	4 (2–16)	3 (2–11)	
Variable	Levels			PCYC-1112-CA		OMB114242																																																														
		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice																																																															
<b>Alter</b>	Median (min-max)	64 (43-84)	63 (37-83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)																																																															
<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	16 (33.3%)	12 (27.3%)	24 (30%)	14 (33%)																																																															
<b>RAI stage</b>	0 n (%)	0	0	0	0																																																															
<b>RAI stage</b>	1 n (%)	14 (29.2%)	11 (25.0%)	33 (42%)	18 (42%)																																																															
<b>RAI stage</b>	2 n (%)	10 (20.8%)	4 (9.1%)																																																																	
<b>RAI stage</b>	3 n (%)	2 (4.2%)	8 (18.2%)	43 (54%)	24 (56%)																																																															
<b>RAI stage</b>	4 n (%)	22 (45.8%)	21 (47.7%)																																																																	
<b>Del17p</b>	Yes n (%)	13 (27.1%)	13 (29.5%)	15 (19%)	9 (21%)																																																															
<b>Del11q</b>	Yes n (%)	18 (37.5%)	13 (29.5%)	21 (27)	12 (28%)																																																															
<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (2-10)	3 (2-10)	4 (2–16)	3 (2–11)																																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
	<p>Tabelle 10: Vergleich der <i>Baseline</i>-Charakteristika der MAIC Population PCYC-1112-CA vs. OMB114242</p> <table border="1" data-bbox="277 603 1245 1177"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Levels</th> <th colspan="2">PCYC-1112-CA</th> <th colspan="2">OMB114242</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Physicians' choice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Alter</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>62 (43-84)</td> <td>62 (37-83)</td> <td>61.5 (46–82)</td> <td>63.0 (40–76)</td> </tr> <tr> <td><b>Geschlecht</b></td> <td>Weiblich n (%)</td> <td>18 (34.6%)</td> <td>8 (25.4%)</td> <td>24 (30%)</td> <td>14 (33%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>0 n (%)</td> <td>1 (1.1%)</td> <td>1 (1.1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>1 n (%)</td> <td>13 (25.5%)</td> <td>6 (18.4%)</td> <td rowspan="2">33 (42%)</td> <td rowspan="2">18 (42%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>2 n (%)</td> <td>15 (29.2%)</td> <td>2 (6.4%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>3 n (%)</td> <td>2 (3.4%)</td> <td>7 (20.2%)</td> <td rowspan="2">43 (54%)</td> <td rowspan="2">24 (56%)</td> </tr> <tr> <td><b>RAI stage</b></td> <td>4 n (%)</td> <td>22 (41.8%)</td> <td>18 (55.0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del17p</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>26 (29.9%)</td> <td>27 (30.7%)</td> <td>15 (19%)</td> <td>9 (21%)</td> </tr> <tr> <td><b>Del11q</b></td> <td>Yes n (%)</td> <td>26 (29.9%)</td> <td>27 (30.7%)</td> <td>21 (27)</td> <td>12 (28%)</td> </tr> <tr> <td><b>Anzahl Vortherapien</b></td> <td>Median (min-max)</td> <td>3 (2-10)</td> <td>4 (2-10)</td> <td>4 (2–16)</td> <td>3 (2–11)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Als Sensitivitätsanalyse zu den bereits aufgeführten Populationen wurde eine weitere Population aus der PCYC-1112-CA Studie für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der Studie OMB114242 herangezogen. Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika der PCYC-1112-CA-Population ohne doppelt-refraktäre oder Patienten mit 17p-Deletion im</p>	Variable	Levels	PCYC-1112-CA		OMB114242		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice	<b>Alter</b>	Median (min-max)	62 (43-84)	62 (37-83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)	<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	18 (34.6%)	8 (25.4%)	24 (30%)	14 (33%)	<b>RAI stage</b>	0 n (%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	<b>RAI stage</b>	1 n (%)	13 (25.5%)	6 (18.4%)	33 (42%)	18 (42%)	<b>RAI stage</b>	2 n (%)	15 (29.2%)	2 (6.4%)	<b>RAI stage</b>	3 n (%)	2 (3.4%)	7 (20.2%)	43 (54%)	24 (56%)	<b>RAI stage</b>	4 n (%)	22 (41.8%)	18 (55.0%)	<b>Del17p</b>	Yes n (%)	26 (29.9%)	27 (30.7%)	15 (19%)	9 (21%)	<b>Del11q</b>	Yes n (%)	26 (29.9%)	27 (30.7%)	21 (27)	12 (28%)	<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (2-10)	4 (2-10)	4 (2–16)	3 (2–11)	
Variable	Levels			PCYC-1112-CA		OMB114242																																																														
		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice																																																															
<b>Alter</b>	Median (min-max)	62 (43-84)	62 (37-83)	61.5 (46–82)	63.0 (40–76)																																																															
<b>Geschlecht</b>	Weiblich n (%)	18 (34.6%)	8 (25.4%)	24 (30%)	14 (33%)																																																															
<b>RAI stage</b>	0 n (%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0																																																															
<b>RAI stage</b>	1 n (%)	13 (25.5%)	6 (18.4%)	33 (42%)	18 (42%)																																																															
<b>RAI stage</b>	2 n (%)	15 (29.2%)	2 (6.4%)																																																																	
<b>RAI stage</b>	3 n (%)	2 (3.4%)	7 (20.2%)	43 (54%)	24 (56%)																																																															
<b>RAI stage</b>	4 n (%)	22 (41.8%)	18 (55.0%)																																																																	
<b>Del17p</b>	Yes n (%)	26 (29.9%)	27 (30.7%)	15 (19%)	9 (21%)																																																															
<b>Del11q</b>	Yes n (%)	26 (29.9%)	27 (30.7%)	21 (27)	12 (28%)																																																															
<b>Anzahl Vortherapien</b>	Median (min-max)	3 (2-10)	4 (2-10)	4 (2–16)	3 (2–11)																																																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Vergleich zur OMB114242-Studie aufgeführt und anschließend die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs präsentiert.</p> <p>Tabelle 11: Vergleich der <i>Baseline</i>-Charakteristika der Population PCYC-1112-CA ohne doppelt-refraktäre Patienten und ohne Patienten mit 17p-Deletion vs. OMB114242</p> <table border="1" data-bbox="275 707 1227 1316"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variable</th> <th rowspan="2">Levels</th> <th colspan="2">PCYC-1112-CA</th> <th colspan="2">OMB114242</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Ofatumumab</th> <th>Physicians' choice</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td>Median (min-max)</td> <td>67 (39-86)</td> <td>69 (46-88)</td> <td>61.5 (46-82)</td> <td>63.0 (40-76)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>Weiblich n (%)</td> <td>35 (31.8%)</td> <td>31 (27.0%)</td> <td>24 (30%)</td> <td>14 (33%)</td> </tr> <tr> <td>RAI stage</td> <td>0 n (%)</td> <td>3 (2.7%)</td> <td>2 (1.7%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>RAI stage</td> <td>1 n (%)</td> <td>31 (28.2%)</td> <td>22 (19.1%)</td> <td rowspan="2">33 (42%)</td> <td rowspan="2">18 (42%)</td> </tr> <tr> <td>RAI stage</td> <td>2 n (%)</td> <td>19 (17.3%)</td> <td>27 (23.5%)</td> </tr> <tr> <td>RAI stage</td> <td>3 n (%)</td> <td>14 (12.7%)</td> <td>21 (18.3%)</td> <td rowspan="2">43 (54%)</td> <td rowspan="2">24 (56%)</td> </tr> <tr> <td>RAI stage</td> <td>4 n (%)</td> <td>43 (39.1%)</td> <td>43 (37.4%)</td> </tr> <tr> <td>Del17p</td> <td>Yes n (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>15 (19%)</td> <td>9 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Del11q</td> <td>Yes n (%)</td> <td>39 (35.5%)</td> <td>40 (34.8%)</td> <td>21 (27)</td> <td>12 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Vortherapien</td> <td>Median (min-max)</td> <td>2 (1-9)</td> <td>2 (1-13)</td> <td>4 (2-16)</td> <td>3 (2-11)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Levels	PCYC-1112-CA		OMB114242		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice	Alter	Median (min-max)	67 (39-86)	69 (46-88)	61.5 (46-82)	63.0 (40-76)	Geschlecht	Weiblich n (%)	35 (31.8%)	31 (27.0%)	24 (30%)	14 (33%)	RAI stage	0 n (%)	3 (2.7%)	2 (1.7%)	0	0	RAI stage	1 n (%)	31 (28.2%)	22 (19.1%)	33 (42%)	18 (42%)	RAI stage	2 n (%)	19 (17.3%)	27 (23.5%)	RAI stage	3 n (%)	14 (12.7%)	21 (18.3%)	43 (54%)	24 (56%)	RAI stage	4 n (%)	43 (39.1%)	43 (37.4%)	Del17p	Yes n (%)	0	0	15 (19%)	9 (21%)	Del11q	Yes n (%)	39 (35.5%)	40 (34.8%)	21 (27)	12 (28%)	Anzahl Vortherapien	Median (min-max)	2 (1-9)	2 (1-13)	4 (2-16)	3 (2-11)	
Variable	Levels			PCYC-1112-CA		OMB114242																																																														
		Ibrutinib	Ofatumumab	Ofatumumab	Physicians' choice																																																															
Alter	Median (min-max)	67 (39-86)	69 (46-88)	61.5 (46-82)	63.0 (40-76)																																																															
Geschlecht	Weiblich n (%)	35 (31.8%)	31 (27.0%)	24 (30%)	14 (33%)																																																															
RAI stage	0 n (%)	3 (2.7%)	2 (1.7%)	0	0																																																															
RAI stage	1 n (%)	31 (28.2%)	22 (19.1%)	33 (42%)	18 (42%)																																																															
RAI stage	2 n (%)	19 (17.3%)	27 (23.5%)																																																																	
RAI stage	3 n (%)	14 (12.7%)	21 (18.3%)	43 (54%)	24 (56%)																																																															
RAI stage	4 n (%)	43 (39.1%)	43 (37.4%)																																																																	
Del17p	Yes n (%)	0	0	15 (19%)	9 (21%)																																																															
Del11q	Yes n (%)	39 (35.5%)	40 (34.8%)	21 (27)	12 (28%)																																																															
Anzahl Vortherapien	Median (min-max)	2 (1-9)	2 (1-13)	4 (2-16)	3 (2-11)																																																															



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Vergleich der <i>Baseline</i>-Charakteristika der beiden für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien weist eine hinreichende Ähnlichkeit auf. Insbesondere in der Population mit refraktärer Erkrankung, <i>Bulky Disease</i> und <math>\geq 2</math> Vortherapien der Studie PCYC-1112-CA können vergleichbare <i>Baseline</i>-Charakteristika im Vergleich zur OMB114242-Studie festgestellt werden. Die vom IQWiG kritisierte unterschiedliche Anzahl von Vortherapien trifft hier nicht zu. Die mediane Anzahl von Vortherapien betrug in der Population mit refraktärer Erkrankung, <i>Bulky Disease</i> und <math>\geq 2</math> Vortherapien der PCYC-1112-CA Studie drei und in der OMB114242 Studie 3,5.</p> <p>Darüber hinaus ist aufgrund der häufigen Chemotherapie Gabe im <i>Physicians' choice</i>-Arm der Studie OMB114242 nicht davon auszugehen, dass es sich bei den Patienten um mehrheitlich doppelt-refraktäre Patienten handelt, sowie es von Janssen für die Population 1b definiert wurde.</p> <p><b>Somit sind sich die Studienpopulationen der beiden für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien hinreichend ähnlich, womit eine Vergleichbarkeit für den indirekten Vergleich nach Bucher gewährleistet ist.</b></p> <p>Zusätzlich zu den bereits vorgelegten Populationen im indirekten Vergleich wird noch eine Population der Studie PCYC-1112-CA vorgelegt, aus der die doppelt-refraktären Patienten und die Patienten mit 17p-</p>	<p>Zum einen wurde Ofatumumab in der Studie OMB114242 entgegen den Angaben in der aktuellen Fachinformation bis zu 48 Wochen angewendet. Die Behandlung mit Ofatumumab in der Studie PCYC-1112-CA war hingegen fachinformationskonform auf 24 Wochen begrenzt. Somit ergibt sich für den indirekten Vergleich aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer eine nicht hinreichend ähnli-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Deletion, die für Population 1b verwendet wurden, entfernt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.</p> <p>Tabelle 12: Indirekter Vergleich Gesamtüberleben PCYC-1112-CA Gesamtpopulation ohne doppelt-refraktäre oder Patienten mit 17p-Deletion (9-Monats-Datenschnitt) vs. OMB114242</p> <table border="1" data-bbox="277 705 1283 1066"> <thead> <tr> <th>Vergleich</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab</td> <td>0,475 [0,193;1,168]<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td>1,471 [0,870;2,439]</td> </tr> <tr> <td><b>Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</b></td> <td><b>0,32 [0,11;0,91] 0,033</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2">a: Auf Basis der ITT Population</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für den 9-Monats-Datenschnitt wurde die Subpopulation ohne doppelte Refraktärität und 17p-Deletion für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Das Ergebnis dieses Vergleichs bestätigt die bereits im Nutzendossier präsentierten adjustierten indirekten Vergleiche, die alle einen statistisch signifikanten Vorteil von Ibrutinib gegenüber <i>Physicians' choice</i> nachweisen.</p>	Vergleich	HR (95 %-KI); p-Wert	Ibrutinib vs. Ofatumumab	0,475 [0,193;1,168] <sup>a</sup>	Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	1,471 [0,870;2,439]	<b>Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</b>	<b>0,32 [0,11;0,91] 0,033</b>	a: Auf Basis der ITT Population		<p>che Anwendung des Brückenkomparators Ofatumumab. Eine geeignete zeitadjustierte Auswertung wurde nicht vorgelegt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Anzahl an Vortherapien (Ofatumumab-Arm: Median 2 Vortherapien in der Studie PCYC-1112-CA und 4 Vortherapien in der Studie OMB114242). Aufgrund der hohen Anzahl an Vortherapien und dem Einschlusskriterium von mindestens 2 Vortherapien in der Studie OMB114242 ist es fraglich, für welchen Anteil der Patienten eine Chemotherapie noch angezeigt war und somit ob die untersuchte Population für die zugrundeliegende Fragestellung im Anwendungsgebiet 1a repräsentativ ist. Der pharmazeutische Unternehmer selbst geht bei doppelt-refraktären Patienten davon aus, dass für diese Population eine nachfolgende Chemotherapie nicht geeignet ist.</p>
Vergleich	HR (95 %-KI); p-Wert											
Ibrutinib vs. Ofatumumab	0,475 [0,193;1,168] <sup>a</sup>											
Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	1,471 [0,870;2,439]											
<b>Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</b>	<b>0,32 [0,11;0,91] 0,033</b>											
a: Auf Basis der ITT Population												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Für die neu eingeschlossene Population ohne doppelte Refraktärität oder 17p-Deletion wurde des Weiteren ein adjustierter indirekter Vergleich in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse durchgeführt (Tabelle 11). In dieser Analyse konnte bezüglich der Nebenwirkungen kein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.</p> <p>Tabelle 13: Unerwünschte Ereignisse: Indirekter Vergleich PCYC-1112-CA Gesamtpopulation ohne doppelrefraktäre oder 17p-Deletion Patienten (9 Monats Datenschnitt) vs. OMB114242</p> <table border="1" data-bbox="277 863 1283 1399"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>OR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Jegliches UE</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab</td> <td>0,97 (0,06;15,76); 0,985</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td>0,61</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td>1,6 (0,08;32,69) 0,760</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab</td> <td>1,62 (0,96;2,76) 0,073</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab vs.</td> <td>0,78</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	OR (95 %-KI); p-Wert	<b>Jegliches UE</b>		Ibrutinib vs. Ofatumumab	0,97 (0,06;15,76); 0,985	Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,61	Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,6 (0,08;32,69) 0,760	<b>Jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3</b>		Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,62 (0,96;2,76) 0,073	Ofatumumab vs.	0,78	
Indirekter Vergleich	OR (95 %-KI); p-Wert																	
<b>Jegliches UE</b>																		
Ibrutinib vs. Ofatumumab	0,97 (0,06;15,76); 0,985																	
Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,61																	
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,6 (0,08;32,69) 0,760																	
<b>Jegliches UE mit CTC-Grad ≥ 3</b>																		
Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,62 (0,96;2,76) 0,073																	
Ofatumumab vs.	0,78																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 528 831 564">patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 528 1285 564"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 564 831 639">Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 564 1285 639">2,09 (0,83;5,29) 0,120</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 639 1285 715"><b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 715 831 762">Ibrutinib vs. Ofatumumab</td> <td data-bbox="831 715 1285 762">1,31 (0,50;3,46) 0,582</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 762 831 837">Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 762 1285 837">0,89</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 837 831 912">Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 837 1285 912">1,47 (0,33;6,57) 0,617</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 912 1285 987"><b>Schwerwiegende UE</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 987 831 1035">Ibrutinib vs. Ofatumumab</td> <td data-bbox="831 987 1285 1035">1,51 (0,86;2,67) 0,153</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1035 831 1110">Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 1035 1285 1110">0,99</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1110 831 1185">Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie</td> <td data-bbox="831 1110 1285 1185">1,53 (0,60;3,92) 0,371</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 1185 1285 1399">Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass mit Hilfe des adjustierten indirekten Vergleichs von PCYC-1112-CA gegenüber der OMB114242 ein Zusatznutzen von Ibrutinib in der Population 1a (vortherapierte CLL-Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen), abgeleitet werden kann. Anhand des hohen Anteils an Chemotherapie im <i>Physicians'</i></p>	patientenindividuelle Therapie		Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	2,09 (0,83;5,29) 0,120	<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>		Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,31 (0,50;3,46) 0,582	Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,89	Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,47 (0,33;6,57) 0,617	<b>Schwerwiegende UE</b>		Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,51 (0,86;2,67) 0,153	Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,99	Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,53 (0,60;3,92) 0,371	
patientenindividuelle Therapie																						
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	2,09 (0,83;5,29) 0,120																					
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,31 (0,50;3,46) 0,582																					
Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,89																					
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,47 (0,33;6,57) 0,617																					
<b>Schwerwiegende UE</b>																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab	1,51 (0,86;2,67) 0,153																					
Ofatumumab vs. patientenindividuelle Therapie	0,99																					
Ibrutinib vs. patientenindividuelle Therapie	1,53 (0,60;3,92) 0,371																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>choice</i>-Arm der Studie OMB114242 wird ersichtlich, dass es sich bei den Patienten mehrheitlich um Chemotherapie-geeignete Patienten handelt. Darüber hinaus kann über die <i>Baseline</i>-Charakteristika der Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 eine ausreichende Vergleichbarkeit für den adjustierten indirekten Vergleich dargelegt werden.</p> <p>Zusammenfassend führt Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Therapie patientenindividuelle Therapie zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Dieser Effekt kann über die Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA und über mehrere Teilpopulationen nachgewiesen werden. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf einen höheren Schaden von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Therapie patientenindividuelle Therapie. Somit ergibt sich für die Population 1a vortherapierte CLL Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Der adjustierte indirekte Vergleich auf Basis der OMB114242 ist für Population 1a heranzuziehen und der beträchtliche Zusatznutzen ist anzuerkennen.</b></p>	<p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist aus mehreren Gründen nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL zu belegen. Zum einen wurde Ofatumumab in der Studie OMB114242 entgegen den Angaben in der aktuellen Fachinformation bis zu 48 Wochen angewendet. Die Behandlung mit Ofatumumab in der Studie PCYC-1112-CA war hingegen fachinformationskonform auf 24 Wochen begrenzt. Somit ergibt sich für den indirekten Vergleich aufgrund der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer eine</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 hinreichend ähnliche Anwendung des Brückenkomparators Ofatumumab. Eine geeignete zeitadjustierte Auswertung wurde nicht vorgelegt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen hinsichtlich der Anzahl an Vortherapien (Ofatumumab-Arm: Median 2 Vortherapien in der Studie PCYC-1112-CA und 4 Vortherapien in der Studie OMB114242). Aufgrund der hohen Anzahl an Vortherapien und dem Einschlusskriterium von mindestens 2 Vortherapien in der Studie OMB114242 ist es fraglich, für welchen Anteil der Patienten eine Chemotherapie noch angezeigt war und somit ob die untersuchte Population für die zugrundeliegende Fragestellung im Anwendungsgebiet 1a repräsentativ ist. Der pharmazeutische Unternehmer selbst geht bei doppelt-refraktären Patienten davon aus, dass für diese Population eine nachfolgende Chemotherapie nicht geeignet ist.</p>
<p>Bewertungs- mo- dul I, S. I.60, Z. 15- 19</p>	<p><b>Population 1a</b> <b>Idelalisib kein Bestandteil der zVT</b>  <i>Zitat: „Der G-BA bestimmt unter anderem Idelalisib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b). In diesem Zusammenhang wird Idelalisib nicht als Chemotherapie im engeren Sinne angesehen und kann somit nicht als</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 1a herangezogen werden.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Der G-BA bestimmt unter anderem Idelalisib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b). Daraus zu schließen, dass Idelalisib keine Chemotherapie sei und somit nicht für die Patienten in Frage komme, für die noch eine Chemotherapie möglich ist (Teilpopulation 1a), wäre indes zu kurz gegriffen. Es könnte nämlich genauso gut sein, dass der G-BA Idelalisib als <b>neue</b> Chemotherapie im weiteren Sinne mit den <b>älteren</b> Chemotherapeutika im weiteren Sinne bei der Teilpopulation 1b vergleicht.</p> <p>Idelalisib aus der Liste der Chemotherapeutika per se auszuschließen, ist zudem pharmakologisch nicht korrekt, denn „Chemotherapie“ ist definiert als eine medikamentöse Therapie von Krebserkrankungen (antineoplastische Chemotherapie) (Quelle: Duden). Idelalisib ist in der „amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2016 ebenso wie andere Chemotherapien unter dem ATC-Code „L01, Antineoplastische Mittel“ geführt (14).</p> <p>Hätte der G-BA explizit Idelalisib als Chemotherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation 1a ausschließen wollen, ist davon auszugehen, dass er das unmissverständlich getan hätte, indem er beispielsweise bei der Bestimmung der zVT der Teilpopulation 1b explizit</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>darauf hingewiesen hätte, dass Idelalisib als zVT hier in Frage kommt, weil es KEINE Chemotherapie sei.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p><b>Idelalisib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 1a heranzuziehen</b></p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bewertungs- mo- dul I, S. I.6, Z. 1-3</p>	<p><b><u>Population 1b</u></b></p> <p><b>Berücksichtigung der vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion für Population 1b</b></p> <p>Kommentar vom IQWiG</p> <p><i>„Beispielsweise adressiert der pU nicht die Frage, weshalb die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion für die Fragestellung 1b nicht berücksichtigt wurden. Es wurde daher auch geprüft, ob die Ergebnisse der verschiedenen vom pU gebildeten Populationen voneinander abweichen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion für Fragestellung 1b berücksichtigt werden sollte. Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass die Teilpopulation neben der Fragestellung 2 auch für Fragestellung 1b berücksichtigt werden sollte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die vorliegende Patientenpopulation die Ergebnisse der Studie</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
	<b>Die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion für ist für Fragestellung 1b und 2 heranzuziehen.</b>	PCYC-1112-CA vor. Als Operationalisierung des Kriteriums der Ungeeignetheit für eine Chemotherapie werden die Ergebnisse der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten herangezogen (Ibrutinib + BSC: 34 Patienten, Ofatumumab + BSC: 25 Patienten). Von dieser Teilpopulation sind jedoch nicht alle Patienten der Gesamtpopulation umfasst, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, insbesondere auch weil Patienten mit 17p-Deletion ohne nähere Begründung nicht eingeschlossen wurden. Die Gesamtpopulation hingegen umfasst eine unbestimmte Anzahl an Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.
Bewertungs- mo- dul I, S. 1.8, Z. 25- 33	<p><b><u>Population 1b</u></b></p> <p><b>Abwägung positiver und negativer Effekte</b></p> <p>IQWiG Kommentar</p> <p><i>„Dem Mortalitätsvorteil (Ausmaß nicht quantifizierbar) stehen ein potenziell geringerer Nutzen in der Morbidität (Nachteil für die Endpunkte Appetitlosigkeit und Diarrhö) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Nachteil für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionales Empfinden) sowie ein potenziell höherer Schaden (schwerwiegende UE / schwere UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gegenüber. Ein höherer Schaden kann einen Mortali-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>tätsvorteil aufwiegen. Damit ist ein Zusatznutzen von Ibrutinib für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG kommt in der Abwägung positiver und negativer Effekte zu dem Schluss, dass ein potenziell höherer Schaden gegenüber der zVT BSC vorliegen könnte und dass ein höherer Schaden einen Mortalitätsvorteil aufwiegen kann. Nach Meinung von Janssen ist es jedoch nicht gerechtfertigt, einen nachgewiesenen Mortalitätsvorteil durch einen nicht nachgewiesenen Schaden, also lediglich durch einen potenziellen Schaden, aufzuwiegen. Janssen legt weiter unten dar, dass es keine signifikante Häufung <b>schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b> im Vergleich zu Ofatumumab gab und dass sich die Mehrheit der Patienten wieder erholte. Weiter oben hat Janssen bereits ausgeführt, dass es gegenüber einer Therapie mit B-R sogar signifikante Vorteile bei unerwünschten Ereignissen <math>\geq</math> Grad 3 gibt. Alleine aus der Tatsache, dass trotz der Gabe von Ofatumumab ein signifikanter Mortalitätsvorteil zu Gunsten von Ibrutinib festgestellt werden konnte, der auch noch zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt ist, wird deutlich, dass es durch Ibrutinib keine signifikante Häufung von Grad 5 Nebenwirkungen gegeben haben kann, die nur im Vergleich zu BSC sichtbar geworden wären.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziellen Nachteile von Ibrutinib bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Der Mortalitätsvorteil für Population 1b ist anzuerkennen und nicht durch einen potenziellen Schaden aufzuwiegen. In Population 1b ist ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen anzuerkennen.</b></p>	<p>Lebensqualität und insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalisieren.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung daher als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p>Bewertungs- mo- dul I, S. 1.27, Z. 16- 17</p>	<p><b><u>Population 1b</u></b>  <b>Fehlende Angaben zu den MMRM-Analysen</b>            Zitat IQWiG:  <i>Unklar ist, welcher Zeitraum für die Berechnungen anhand gemischter Modelle mit wiederholten Messungen (MMRM) genutzt wurde.</i>            Anmerkung:            Sowohl in der Studie PCYC-1112-CA als auch in der Studie CLL3001 waren für die Daten zu den Patienten-berichteten Endpunkten Analysen mit</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>gemischten Modellen mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Effect Model Repeated Measures</i>, MMRM) präspezifiziert. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Nutzendossier präsentiert. Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung fehlende Angaben zu den Zeiträumen, die in die MMRM Analysen eingegangen sind. Für die Studie CLL3001 umfasst dieser Zeitraum die erhobenen Daten bis zum Ende der Behandlung (<i>End of Treatment visit</i>), bei der Studie PCYC-1112-CA die Daten zu den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p><b>Keine</b></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bewertungs- mo- dul I, S. 1-28, Z. 1-7</p>	<p><b>Richtigstellung der MMRM-Analysen</b></p> <p>Richtigstellung der für die in den MMRM-Analysen berücksichtigte Anzahl der Studienteilnehmer:</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>„Weiterhin gibt es Diskrepanzen in den MMRM-Angaben, die vom pU nicht erklärt werden. Beispielsweise ist in Modul 4 A für die Gesamtpopulation die Anzahl an Patienten, für die Ergebnisse zur EQ-5D VAS zu Studienbeginn vorliegen, für den Ofatumumab + BSC-Arm mit 147 angegeben, während in die MMRM-Berechnungen zur Berechnung der Veränderung gegenüber Studienbeginn für 158 Patienten Ergebnisse späterer Auswertungszeitpunkte eingingen. Des Weiteren ist der Mittelwert der EQ-5D</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>VAS zu Studienbeginn bei der MMRM-Berechnung in Modul 4 A mit 71,5 (Ibrutinib + BSC-Arm) und 71,1 (Ofatumumab + BSC-Arm) und im Studienbericht mit 65,8 (Ibrutinib + BSC-Arm) und 65,9 (Ofatumumab + BSC-Arm) deutlich niedriger angegeben“</p> <p>Im Modul 4A des Herstellerdossiers wird zu den Endpunkten FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D die mittlere Veränderung zum Baselinewert anhand einer MMRM-Analyse unter Angabe der standardisierten mittleren Differenz zur <i>Baseline</i> (Hedges' g) dargestellt. Die korrekten Angaben zu der Anzahl der Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Post Baselinewert findet sich in Referenz (15). Alle MMRM Analysen zu den zu den Endpunkten FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D wurden neu berechnet und finden sich in der Referenz (15).</p> <p><b>Vorgeschlagene Veränderung:</b></p> <p><b>Eine erneute Berechnung der standardisierten mittleren Differenz der Veränderung der <i>Baseline</i> ergab keine Veränderung der im Dossier getroffenen Aussagen.</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
IQWiG Bewertungs- modul I S. I-53, Z. 10- 16 und	<p><b><u>Population 1b</u></b></p> <p><b>Auswahl der Darstellung der häufigen UE</b></p> <p>Zitat IQWiG: „Vorgehen zur Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Nutzenbewertung“</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
22-24	<p><i>Um für die Studie PCYC-1112-CA Informationen zum Auftreten spezifischer UE zu geben, sollte die Auswahl solcher UE zum einen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.</i></p> <p><i>Dieses Vorgehen war lediglich für die Gesamtpopulation der Studie möglich.[...]</i></p> <p><i>Für die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ist eine entsprechende Darstellung der häufigen UE nicht möglich. Grund dafür ist, dass der pU für diese Teilpopulation lediglich Ergebnisse zu einer Auswahl an UE vorlegt.“</i></p> <p><i>Für die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ist eine entsprechende Darstellung der häufigen UE nicht möglich. Grund dafür ist, dass der pU für diese Teilpopulation lediglich Ergebnisse zu einer Auswahl an UE vorlegt. So bleibt beispielsweise für das UE Kontusion, für das in der Gesamtpopulation ein auffälliger Unterschied beobachtet wurde, somit unklar, ob dieser Unterschied auch auf die vom pU definierte Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten zutrifft.</i></p> <p>Anmerkung: Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse, welche im Detail nach <i>Prefer-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>red Term</i> im Dossier dargestellt wurde, erfolgte systematisch. Hierbei wurden diejenigen Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Teilnehmer in einem Studienarm auftraten.</p> <p>Der Vollständigkeit halber werden im Anhang die Nebenwirkungen sämtlicher Schweregrade aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Teilnehmer auftraten. Des Weiteren werden für die Subpopulationen der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten (Population 1b) und der Teilnehmer mit einer 17p-Deletion (Population 2) <b>diejenigen Nebenwirkungen im Detail dargestellt, die in den jeweiligen Populationen</b> bei mindestens 5 % der Teilnehmer auftraten (15).</p> <p><b>Gesamtpopulation PCYC-1112-CA:</b></p> <p>In der Gesamtpopulation traten die Nebenwirkungen <i>Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Arthralgie, Kopfschmerz, Petechien</i> sowie <i>Verstärkte Neigung zu Hämatomen und Kontusion</i> bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms zu einem früheren Zeitpunkt und signifikant häufiger auf, als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms.</p> <p>Statistisch signifikant seltener und zu einem späteren Zeitpunkt traten dagegen die Ereignisse <i>periphere sensorische Neuropathie</i> und <i>Nachtschweiß</i> bei Studienteilnehmern auf, die Ibrutinib erhalten hatten.</p> <p><b>Subpopulation doppelt-refraktär PCYC-1112-CA:</b></p> <p>In der Subpopulation der doppelt-refraktären Teilnehmer traten die Nebenwirkungen <i>Diarrhö, Erbrechen</i> und <i>Rückenschmerzen</i> im Ibrutinib-Arm</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>signifikant häufiger auf, als im Ofatumumab-Arm. Eine Diarrhö trat im Ibrutinib-Arm zu einem statistisch signifikant früheren Zeitpunkt auf als im Ofatumumab-Arm.</p> <p>Die Nebenwirkung <i>Fatigue</i> trat bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms dagegen statistisch signifikant häufiger und zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auf, als bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms.</p> <p>Eine <i>Kontusion</i> als unerwünschtes Ereignis trat in dieser Population in beiden Therapiearmen gleich häufig und zu gleichen Zeitpunkten auf (15).</p> <p><b>Subpopulation 17p-Deletion PCYC-1112-CA:</b></p> <p>In der Subpopulation der Teilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen traten die Nebenwirkungen <i>Diarrhö</i> und <i>Erbrechen</i> im Ibrutinib-Arm zu einem früheren Zeitpunkt und signifikant häufiger auf, als im Ofatumumab-Arm.</p> <p>Wie in der Gesamtpopulation trat das Ereignis <i>Nachtschweiß</i> bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant seltener und zu späteren Zeitpunkten auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms.</p> <p>Das unerwünschte Ereignis <i>Kontusion</i> trat in der Gesamtpopulation im Ibrutinib-Arm etwas häufiger auf als im Vergleichsarm (9,5 % vs. 4,8 %), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (15).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Das Auftreten von Nebenwirkungen ist zwischen der Gesamtpopula-</b></p>	<p>Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Nebenwir-</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>tion und den Subpopulationen der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Teilnehmern und der Teilnehmer mit 17p-Deletion vergleichbar. Ein Großteil der Nebenwirkungen konnte lediglich in der Gesamtpopulation mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> der Teilnehmer beobachtet werden. Es lagen keine gegenläufigen Ergebnisse zwischen Gesamt- und Teilpopulationen vor.</b></p> <p><b>Es wurden sowohl Nebenwirkungen zu Gunsten als auch zu Ungunsten von Ibrutinib bei <math>\geq 5\%</math> der Teilnehmer betrachtet. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms mit durchschnittlich 8,6 Monaten (zum 18-Monats-Datenschnitt: 16,5 Monate) signifikant länger als die der Kontroll-Gruppe mit durchschnittlich 4,3 Monate behandelt wurden.</b></p>	<p>kungen können ebenso wenig für die Bewertung herangezogen werden. Die Richtung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist nicht klar einzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die unter alleiniger Behandlung mit BSC nicht aufgetreten wären. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist somit möglich. Darüber hinaus sind die vorgelegten und auch die nachgereichten Daten nicht vollständig. Es liegen keine Analysen unter Einbeziehung der vollständigen hier relevanten doppelt-refraktären Teilpopulation vor. Zudem wurden nur Ergebnisse nach 9-monatiger Beobachtung dargestellt, obwohl unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie teilweise länger erhoben wurden.</p>
Bewertungs- mo- dul I, S. I.8	<p><b><u>Population 1b</u></b></p> <p><b>Dauer und Genesung der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</b></p> <p>Das IQWiG weist auf einen potenziellen Schaden von Ibrutinib im Vergleich zur zVT BSC hin und äußert sich wie folgt:</p> <p><i>„Dem Mortalitätsvorteil (Ausmaß nicht quantifizierbar) stehen ein potenziell geringerer Nutzen in der Morbidität (Nachteil für die Endpunkte Appetitlo-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>sigkeit und Diarrhö) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Nachteil für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionales Empfinden) sowie ein potenziell höherer Schaden (schwerwiegende UE / schwere UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) von Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gegenüber.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen präsentiert eine Analyse, die Auskunft über die Dauer und Genesung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gibt. Es zeigt sich, dass sich ein Großteil der schwerwiegenden Nebenwirkungen von Ibrutinib in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 wieder erholt und dass die Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhielten.</p> <p>Tabelle 12 bis Tabelle 15 zeigen eine Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) in den Studien PCYC-1112-CA und CLL3001 mit Angabe der mittleren Dauer bis eine Genesung des SUE eintrat. Dabei zeigt sich, dass bei den meisten SUE wieder eine vollständige Genesung eintritt. Der Anteil der SUE, die anschließend eine vollständige Genesung erreichten, betrug in der CLL 3001 Studie 83,3% und in der PCYC-1112-CA Studie 80,3%.</p> <p>Tabelle 14: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CLL 3001</p> <table border="1" data-bbox="277 1262 1281 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1262 719 1353" rowspan="2">CLL 3001</th> <th colspan="2" data-bbox="719 1262 1281 1302">Alle SUE</th> </tr> <tr> <th data-bbox="719 1302 943 1353">I+BR</th> <th data-bbox="943 1302 1281 1353">BR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1353 719 1393">N</td> <td data-bbox="719 1353 943 1393">324</td> <td data-bbox="943 1353 1281 1393">315</td> </tr> </tbody> </table>	CLL 3001	Alle SUE		I+BR	BR	N	324	315	
CLL 3001	Alle SUE									
	I+BR	BR								
N	324	315								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1"> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SD)</b></td> <td>19 (39)</td> <td>14 (22)</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen</b></td> <td>270 (83.3%)</td> <td>250 (79.4%)</td> </tr> <tr> <td><b>Nicht genesen</b></td> <td>17 (5.2%)</td> <td>15 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b></td> <td>15 (4.6%)</td> <td>27 (8.6%)</td> </tr> <tr> <td>Tödlich</td> <td>22 (6.8%)</td> <td>23 (7.3%)</td> </tr> </table> <p>Tabelle 15: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CLL 3001 Details</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">CLL 3001</th> <th colspan="2">Pneumonien</th> <th colspan="2">Pyrexia</th> <th colspan="2">Atrial Fibrillation</th> </tr> <tr> <th>I+BR</th> <th>BR</th> <th>I+BR</th> <th>BR</th> <th>I+BR</th> <th>BR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td>25</td> <td>34</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SD)</b></td> <td>18(21)</td> <td>20(27)</td> <td>8(5)</td> <td>6(4)</td> <td>20(50)</td> <td>7(7)</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen</b></td> <td>20 (80.0%)</td> <td>28 (82.4%)</td> <td>9 (100.0%)</td> <td>11 (91.7%)</td> <td>10 (100.0%)</td> <td>3 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Nicht genesen</b></td> <td>2 (8.0%)</td> <td>2 (5.9%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b></td> <td>2 (8.0%)</td> <td>2 (5.9%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>1 (8.3%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Tödlich</b></td> <td>1 (4.0%)</td> <td>2 (5.9%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <tr> <td><b>CLL 3001</b></td> <td><b>Lungeninfektion</b></td> <td><b>Infektion des Harntraktes</b></td> <td><b>Febrile Neutropenie</b></td> </tr> </table>	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	19 (39)	14 (22)	<b>Genesen</b>	270 (83.3%)	250 (79.4%)	<b>Nicht genesen</b>	17 (5.2%)	15 (4.8%)	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	15 (4.6%)	27 (8.6%)	Tödlich	22 (6.8%)	23 (7.3%)	CLL 3001	Pneumonien		Pyrexia		Atrial Fibrillation		I+BR	BR	I+BR	BR	I+BR	BR	<b>N</b>	25	34	9	12	10	3	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	18(21)	20(27)	8(5)	6(4)	20(50)	7(7)	<b>Genesen</b>	20 (80.0%)	28 (82.4%)	9 (100.0%)	11 (91.7%)	10 (100.0%)	3 (100.0%)	<b>Nicht genesen</b>	2 (8.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	2 (8.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>Tödlich</b>	1 (4.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>CLL 3001</b>	<b>Lungeninfektion</b>	<b>Infektion des Harntraktes</b>	<b>Febrile Neutropenie</b>	
<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	19 (39)	14 (22)																																																																										
<b>Genesen</b>	270 (83.3%)	250 (79.4%)																																																																										
<b>Nicht genesen</b>	17 (5.2%)	15 (4.8%)																																																																										
<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	15 (4.6%)	27 (8.6%)																																																																										
Tödlich	22 (6.8%)	23 (7.3%)																																																																										
CLL 3001	Pneumonien		Pyrexia		Atrial Fibrillation																																																																							
	I+BR	BR	I+BR	BR	I+BR	BR																																																																						
<b>N</b>	25	34	9	12	10	3																																																																						
<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	18(21)	20(27)	8(5)	6(4)	20(50)	7(7)																																																																						
<b>Genesen</b>	20 (80.0%)	28 (82.4%)	9 (100.0%)	11 (91.7%)	10 (100.0%)	3 (100.0%)																																																																						
<b>Nicht genesen</b>	2 (8.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)																																																																						
<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	2 (8.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)																																																																						
<b>Tödlich</b>	1 (4.0%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)																																																																						
<b>CLL 3001</b>	<b>Lungeninfektion</b>	<b>Infektion des Harntraktes</b>	<b>Febrile Neutropenie</b>																																																																									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>						
		<b>I+BR</b>	<b>BR</b>	<b>I+BR</b>	<b>BR</b>	<b>I+BR</b>	<b>BR</b>
	<b>N</b>	1	3	5	1	30	29
	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	-	21(17)	9(9)	-	7(4)	8(5)
	<b>Genesen</b>	1 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	1 (100.0%)	30 (100.0%)	25 (86.2%)
	<b>Nicht genesen</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)
	<b>Genesen mit Folgeerscheinun- gen</b>	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	1 ( 3.4% )
	<b>Tödlich</b>	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	1 ( 3.4% )
	<b>HELIOS</b>	<b>Pneumonia Pseudo- monas Aeruginosa</b>					
		<b>I+BR</b>	<b>BR</b>				
	<b>N</b>	0	0				
	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	-	-				
	<b>Genesen</b>						
	<b>Nicht genesen</b>						
	<b>Genesen mit Folgeerscheinun- gen</b>						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Tödlich</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PCYC-1112-CA 9 M</th> <th colspan="2">Alle SUE</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td>178</td> <td>123</td> </tr> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SD)</b></td> <td>11(14)</td> <td>13(17)</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen</b></td> <td>143 ( 80.3% )</td> <td>94 ( 76.4% )</td> </tr> <tr> <td><b>Nicht genesen</b></td> <td>13 ( 7.3% )</td> <td>7 ( 5.7% )</td> </tr> <tr> <td><b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b></td> <td>10 ( 5.6% )</td> <td>6 ( 4.9% )</td> </tr> <tr> <td><b>Tödlich</b></td> <td>12 ( 6.7% )</td> <td>16 ( 13.0% )</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 16: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse PCYC-1112-CA 9 Monate</p> <p>Tabelle 17: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse PCYC-1112-CA 9 Monate Details</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PCYC-1112-CA 9 M</th> <th colspan="2">Pneumonien</th> <th colspan="2">Pyrexia</th> <th colspan="2">Atrial Fibrillation</th> </tr> <tr> <th>I</th> <th>Ofa</th> <th>I</th> <th>Ofa</th> <th>I</th> <th>Ofa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N</b></td> <td><b>20</b></td> <td><b>13</b></td> <td><b>10</b></td> <td><b>5</b></td> <td><b>9</b></td> <td><b>1</b></td> </tr> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SD)</b></td> <td>10(7)</td> <td>12(7)</td> <td>9(5)</td> <td>7(3)</td> <td>2(1)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	PCYC-1112-CA 9 M	Alle SUE		Ibrutinib	Ofatumumab	<b>N</b>	178	123	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	11(14)	13(17)	<b>Genesen</b>	143 ( 80.3% )	94 ( 76.4% )	<b>Nicht genesen</b>	13 ( 7.3% )	7 ( 5.7% )	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	10 ( 5.6% )	6 ( 4.9% )	<b>Tödlich</b>	12 ( 6.7% )	16 ( 13.0% )	PCYC-1112-CA 9 M	Pneumonien		Pyrexia		Atrial Fibrillation		I	Ofa	I	Ofa	I	Ofa	<b>N</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	10(7)	12(7)	9(5)	7(3)	2(1)	-	
PCYC-1112-CA 9 M	Alle SUE																																																			
	Ibrutinib	Ofatumumab																																																		
<b>N</b>	178	123																																																		
<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	11(14)	13(17)																																																		
<b>Genesen</b>	143 ( 80.3% )	94 ( 76.4% )																																																		
<b>Nicht genesen</b>	13 ( 7.3% )	7 ( 5.7% )																																																		
<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	10 ( 5.6% )	6 ( 4.9% )																																																		
<b>Tödlich</b>	12 ( 6.7% )	16 ( 13.0% )																																																		
PCYC-1112-CA 9 M	Pneumonien		Pyrexia		Atrial Fibrillation																																															
	I	Ofa	I	Ofa	I	Ofa																																														
<b>N</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>1</b>																																														
<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	10(7)	12(7)	9(5)	7(3)	2(1)	-																																														

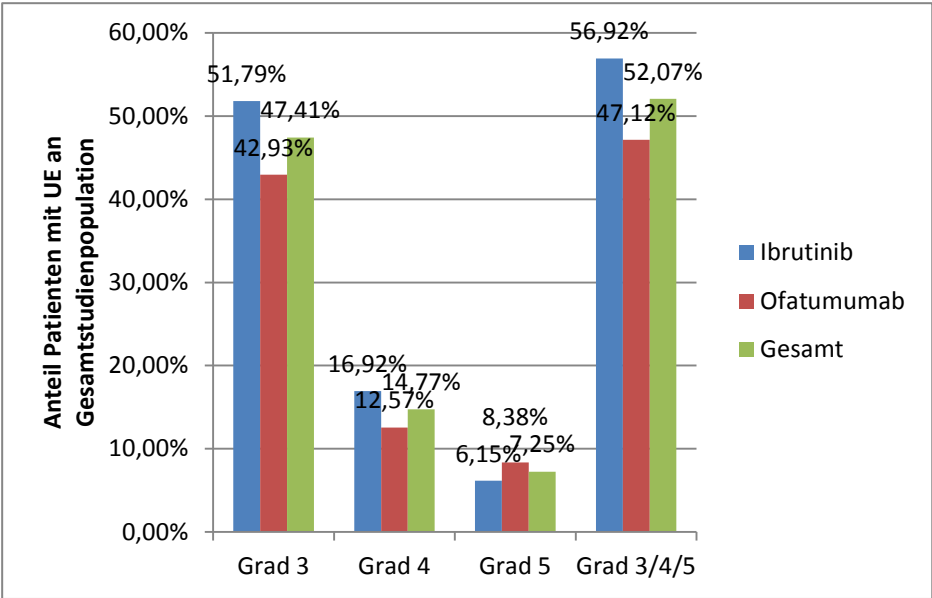
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>							
	<b>Genesen</b>	16 ( 80.0% )	7 ( 53.8% )	10 ( 100.0% )	4 ( 80.0% )	8 ( 88.9% )	1 ( 100.0% )	
	<b>Nicht genesen</b>	1 ( 5.0% )	1 ( 7.7% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	
	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	0 ( 0.0% )	3 ( 23.1% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	1 ( 11.1% )	0 ( 0.0% )	
	<b>Tödlich</b>	3 ( 15.0% )	2 ( 15.4% )	0 ( 0.0% )	1 ( 20.0% )	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	
	<b>PCYC-1112-CA 9 M</b>	<b>LUNG INFECTION</b>		<b>URINARY TRACT INFECTION</b>		<b>FEBRILE NEUTROPENIA</b>		
		<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	
	<b>N</b>	14(7)		5(2)		10(9)	9(5)	
	<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>	5 ( 100.0% )	-	3 ( 60.0% )	-	4 ( 100.0% )	8 ( 100.0% )	
	<b>Genesen</b>	0 ( 0.0% )	-	0 ( 0.0% )	-	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	
	<b>Nicht genesen</b>	0 ( 0.0% )	-	2 ( 40.0% )	-	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	
	<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	0 ( 0.0% )	-	0 ( 0.0% )	-	0 ( 0.0% )	0 ( 0.0% )	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1"> <tr> <td><b>Tödlich</b></td> <td>5</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>PCYC-1112-CA 9 M</b></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>PNEUMONIA PSEUDOMONAS AERUGINOSA</b></td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>I</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Ofa</b></td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>N</b></td> <td>0</td> <td>5</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>Dauer in Tagen MW (SD)</b></td> <td></td> <td>16( 2)</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>Genesen</b></td> <td>-</td> <td>4 (80.0%)</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>Nicht genesen</b></td> <td>-</td> <td>1 (20.0%)</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b></td> <td>-</td> <td>0 (0.0%)</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>Tödlich</b></td> <td>-</td> <td>0 (0.0%)</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table> <p>Bei den unerwünschten Ereignissen <math>\geq</math> CTC-Grad 3 zeigte sich, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse in Grad 3 auftrat und nur wenige Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von 4 oder 5 erlitten.</p>	<b>Tödlich</b>	5	0	5	0	4	8	<b>PCYC-1112-CA 9 M</b>	<b>PNEUMONIA PSEUDOMONAS AERUGINOSA</b>						<b>I</b>	<b>Ofa</b>					<b>N</b>	0	5					<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>		16( 2)					<b>Genesen</b>	-	4 (80.0%)					<b>Nicht genesen</b>	-	1 (20.0%)					<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	-	0 (0.0%)					<b>Tödlich</b>	-	0 (0.0%)					
<b>Tödlich</b>	5	0	5	0	4	8																																																										
<b>PCYC-1112-CA 9 M</b>	<b>PNEUMONIA PSEUDOMONAS AERUGINOSA</b>																																																															
	<b>I</b>	<b>Ofa</b>																																																														
<b>N</b>	0	5																																																														
<b>Dauer in Tagen MW (SD)</b>		16( 2)																																																														
<b>Genesen</b>	-	4 (80.0%)																																																														
<b>Nicht genesen</b>	-	1 (20.0%)																																																														
<b>Genesen mit Folgeerscheinungen</b>	-	0 (0.0%)																																																														
<b>Tödlich</b>	-	0 (0.0%)																																																														

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Eine weiterführende Analyse der unerwünschten Ereignisse aufgeteilt nach CTC-Graden <math>\geq 3</math> zeigt, dass sich die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse nur bis Grad 3 entwickelten.</p>  <table border="1"> <caption>Data for Abbildung 5: Unerwünschte Ereignisse in Studie PCYC-1112-CA aufgeteilt nach CTC-Graden <math>\geq 3</math> (9 Monate) (31)</caption> <thead> <tr> <th>CTC-Grad</th> <th>Ibrutinib (%)</th> <th>Ofatumumab (%)</th> <th>Gesamt (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grad 3</td> <td>51,79%</td> <td>42,93%</td> <td>47,41%</td> </tr> <tr> <td>Grad 4</td> <td>16,92%</td> <td>12,57%</td> <td>14,77%</td> </tr> <tr> <td>Grad 5</td> <td>8,38%</td> <td>6,15%</td> <td>7,25%</td> </tr> <tr> <td>Grad 3/4/5</td> <td>56,92%</td> <td>47,12%</td> <td>52,07%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 5: Unerwünschte Ereignisse in Studie PCYC-1112-CA aufgeteilt nach CTC-Graden <math>\geq 3</math> (9 Monate) (31)</p>	CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)	Grad 3	51,79%	42,93%	47,41%	Grad 4	16,92%	12,57%	14,77%	Grad 5	8,38%	6,15%	7,25%	Grad 3/4/5	56,92%	47,12%	52,07%	
CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)																			
Grad 3	51,79%	42,93%	47,41%																			
Grad 4	16,92%	12,57%	14,77%																			
Grad 5	8,38%	6,15%	7,25%																			
Grad 3/4/5	56,92%	47,12%	52,07%																			



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																				
	<table border="1"> <caption>Abbildung 6: Unerwünschte Ereignisse in Studie CLL 3001 aufgeteilt nach CTC-Graden ≥3 (31)</caption> <thead> <tr> <th>CTC-Grad</th> <th>Ibrutinib (%)</th> <th>Ofatumumab (%)</th> <th>Gesamt (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grad 3</td> <td>77,35%</td> <td>76,31%</td> <td>76,83%</td> </tr> <tr> <td>Grad 4</td> <td>49,13%</td> <td>46,34%</td> <td>47,74%</td> </tr> <tr> <td>Grad 5</td> <td>7,67%</td> <td>7,49%</td> <td>7,32%</td> </tr> <tr> <td>Grad 3/4/5</td> <td>84,32%</td> <td>82,23%</td> <td>83,28%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 6: Unerwünschte Ereignisse in Studie CLL 3001 aufgeteilt nach CTC-Graden ≥3 (31)</p>	CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)	Grad 3	77,35%	76,31%	76,83%	Grad 4	49,13%	46,34%	47,74%	Grad 5	7,67%	7,49%	7,32%	Grad 3/4/5	84,32%	82,23%	83,28%	
CTC-Grad	Ibrutinib (%)	Ofatumumab (%)	Gesamt (%)																			
Grad 3	77,35%	76,31%	76,83%																			
Grad 4	49,13%	46,34%	47,74%																			
Grad 5	7,67%	7,49%	7,32%																			
Grad 3/4/5	84,32%	82,23%	83,28%																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p><b>Es kann festgestellt werden, dass ein Großteil der Patienten sich in kurzer Zeit vollständig von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erholte. Eine Analyse der CTC-Grade zeigte, dass sich die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse bis Grad 3 entwickelten und ein geringerer Anteil der unerwünschten Ereignisse einen Grad von 4 oder 5 erreichten. Daraus ergibt sich, dass das Schadenspotential überschaubar ist und es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass das Schadenspotential ein Ausmaß hat, dass deshalb der vorhandene Zusatznutzen im Gesamtüberleben nicht anerkannt werden könnte.</b></p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziellen Nachteile von Ibrutinib bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität und insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalisieren.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung daher als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
IQWiG Bewertungs- modul I S. I-53, Z. 1-9	<p><b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b></p> <p>Zitat IQWiG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen: nicht eingeschlossen</i></li> </ul> <p><i>„Der pU stellt Ergebnisse zu schweren Blutungen und zu intrakraniellen Blutungen (klassifiziert nach CTCAE-Version 4.0) als UE von besonderem</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>Interesse dar. Für die beiden Endpunkte legt der pU Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie zeitadjustierte Auswertungen vor.</i></p> <p><i>Eine Begründung für die Selektion dieser beiden UE ist Modul 4 A nicht zu entnehmen. Laut Studienbericht sind schwere Blutungen und intrakranielle Blutungen als UE von besonderem Interesse definiert. Durch die selektive Darstellung dieser beiden UE zu Blutungen ist eine vollständige Darstellung spezifischer UE allerdings nicht gewährleistet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse sind Nebenwirkungen definiert, welche spezifisch für das Prüfmedikament von wissenschaftlicher oder medizinischer Bedeutung sind und für welche eine durchgehende Überwachung und schnelle Kommunikation bei Eintreten gewährleistet werden soll (16). Für Ibrutinib sind sowohl im Studienprotokoll der Studie PCYC-1112-CA als auch im <i>Risk Management Plan</i> für Ibrutinib schwerwiegende Blutungen (<i>Major Hemorrhage</i>) und intrakranielle Blutungen (<i>Intracranial Hemorrhage</i>) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert (siehe Modul 5, Herstellerdossier).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Als Begründung für die Selektion der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ist die Definition der oben genannten Ereignisse in Protokoll und RMP ausreichend. Aus diesem Grund ist eine vollständige Darstellung produktspezifischer UE gewährleistet.</b></p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</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)
IQWiG Bewertungs- modul I S. I-52, Z. 16- 30	<p><b>Krankheitsbezogene Symptome</b></p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>„Der pU bezeichnet die Endpunkte Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Bauch-schmerzen und Anorexie als krankheitsbedingte Symptome und ordnet sie der Morbidität zu. Für die genannten Endpunkte liefert der pU Auswertungen zur Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 1 CTCAE-Grad sowie mindestens 2 CTCAE-Grade nach Screeningzeitpunkt.</i></p> <p><i>Der Bezeichnung „krankheitsbezogene Endpunkte“ sowie der Einordnung in die Endpunkt-kategorie Morbidität wird nicht gefolgt: Die Auswertungen zu den genannten Endpunkten basieren auf CTCAE-Kriterien und können ebenso Nebenwirkungen der Interventionen sein. Eine klare Trennung ist somit nicht möglich.</i></p> <p><i>Der pU legt keine Begründung für die Auswahl dieser spezifischen Endpunkte vor. Es ist daher fraglich, inwieweit diese selektive Darstellung eine vollständige Darstellung spezifischer UE gewährleistet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die für den Endpunkt <i>krankheitsbezogene Symptome</i> herangezogenen Symptome werden klassischerweise als B-Symptome bezeichnet. Die Symptome <i>Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber</i> und <i>Nachtschweiß</i> sowie massive Splenomegalie einhergehend mit abdominalem Unwohlsein/</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Bauchschmerzen werden laut IWCLL Leitlinie unter anderem als primäre Gründe für eine Therapiebedürftigkeit der CLL angeführt (17).</p> <p>In der Dossierbewertung für Orphan Drugs des G-BA für das Anwendungsgebiet CLL wurde der Endpunkt <i>Verbesserung krankheitsbezogener Symptome</i> unter der Endpunktkategorie Morbidität als patientenrelevant berücksichtigt (18).</p> <p>Die Erfassung der Symptome als explorativer Endpunkt wurde im Protokoll der Studie PCYC-1112-CA präspezifiziert und explizit unabhängig von den unerwünschten Ereignissen als eigenständiger Endpunkt im CRF zu im Protokoll festgelegten Zeitpunkten erhoben (siehe Modul 5, Appendix 16.1.2, Herstellerdossier). Lediglich die Einstufung Schweregrad des jeweiligen Symptoms erfolgte auf Basis der CTCAE-Kriterien. Zudem wurde bei Verschlechterung des Symptoms im Vergleich zum Zeitpunkt der vorherigen Erhebung die entsprechende AE-Nummer im CRF dokumentiert (siehe Modul 5, Appendix 16.1.2, Herstellerdossier). Eine von den unerwünschten Ereignissen unabhängige Betrachtung des Endpunkts <i>krankheitsbezogene Symptome</i> zur Bewertung der Morbidität ist aufgrund dieser Erhebungsmethodik möglich.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die Auswahl der Symptome für den Endpunkt <i>krankheitsbezogene Symptome</i> ist klar begründbar und ihre Erhebung ist von den unerwünschten Ereignissen abgrenzbar. Dieser Endpunkt sollte unter der</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
	<b>Nutzendimension <i>Morbidität</i> bewertet werden.</b>	
IQWiG Bewer- tungs- modul I S. I-47, Z. 12- 17	<p><b>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Zitat IQWiG:  <i>„Die vom pU vorgelegten Angaben sind nicht ausreichend zur Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA auf den deutschen Versorgungskontext. Auch lässt der pU unerwähnt, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtpopulation beziehungsweise der vom pU definierten Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten auf die Zielpopulation aller vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Fragestellung 1b), übertragbar sind.“</i></p> <p>Anmerkung:            Die Studie PCYC-1112-CA wurde in Studienzentren in neun Ländern durchgeführt (Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12)). Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Modul 4A Herstellerdossier). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertrag-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>barkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p><b>Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie PCYC1112 auf den deutschen Versorgungskontext sollte anerkannt werden</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>IQWiG Bewertungs- mo- dul I, S. I.34, Z. 15 bis S. I.35, Z. 8</p>	<p><b><u>Population 2:</u></b></p> <p><b>Übertragbarkeit Ergebnisse auf Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion</b></p> <p>Im Abschnitt 2.5 des IQWiG Reports heißt es</p> <p>„Fragestellung 2: Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemotherapie ungeeignet ist findet sich folgende Anmerkung:</p> <p>„Der pU stellt die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion dar.</p> <p><i>Die Studie ist für die Fragestellung 2 (Erstlinientherapie) der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ergibt sich insbesondere daraus, dass in die Studie Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie eingeschlossen wurden. Entsprechend erfolgte im Vergleichsarm (Ofatumumab + BSC) nach der ersten Infusion eine deutlich höhere Dosierung (Wochen 2 bis 8 und anschließend in monatlichen Abständen jeweils 2000 mg je Infusion) als gemäß Fachinformation für therapienaive Patienten vorgesehen (an Tag 8 von Zyklus 1 und an Tag 1 der nachfolgenden Zy-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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><i>len 1000 mg je Infusion; Zykluslänge 28 Tage).</i>  <i>Der pU merkt mit Verweis auf den Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)-Report der European Medicines Agency (EMA) zu Ibrutinib an, dass die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit einer 17p-Deletion auf die Zielpopulation der Fragestellung 2 übertragen werden könnten. Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterschiedliche Vorbehandlung sowie die unterschiedliche Dosierung) beeinflusst werden. Ein solcher Nachweis findet sich weder in dem genannten Dokument der EMA, noch legt der pU diesen vor.</i>  <i>Darüber hinaus liegen für die Ergebnisinterpretation der Studie die gleichen Probleme vor wie für die Fragestellung 1b. So entspricht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC). Vom Endpunkt Gesamtüberleben abgesehen ist für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht abschätzbar, inwiefern die Daten durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm beeinflusst werden. Weitere Informationen hierzu sind Abschnitt I 2.4.2.3 zu entnehmen. Insgesamt ist die Studie PCYC-1112-CA daher im Rahmen der Fragestellung 2 für die Nutzenbewertung nicht relevant.“</i>            Anmerkung:</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Im EPAR von Ibrutinib weist die EMA darauf hin, dass die positiven Ergebnisse bei vorbehandelten Patienten auf nicht-vorbehandelte Patienten zu übertragen sind. Dabei hält die EMA folgendes fest: „The results from studies conducted in the CLL indication are of high clinical relevance. The activity of Ibrutinib was demonstrated across trials. The positive results in the high risk patients with del17p / TP53 mutations are of particular importance and support an indication in first line for those patients who are unsuitable for chemo-immunotherapy.“ [European Medicines Agency. 24.07.2014. CHMP Assessment Report Imbruvica. EMA/CHMP/645137/2014. ; European Medicines Agency. 2014. European public assessment report (EPAR) IMBRUVICA (Ibrutinib).] Das Konzept der Therapielinien, das auf einen zeitlichen Ablauf unterschiedlicher Therapien in der Gesamtbehandlung einer CLL abzielt, erweist sich als nicht geeignet, die Übertragbarkeit von klinischen Ergebnissen auf die Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Erstlinientherapie beurteilen zu können. Von Bedeutung ist vielmehr das Vorhandensein von Subklonen mit oben genannten Mutationen. Es liegt wissenschaftliche Evidenz dafür vor, dass Zellen, die eine 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation tragen in der Erst- und Zweitlinie identisch sind. Bei Anwesenheit von unterschiedlichen Zellklonen, die sich genotypisch unterscheiden, ist es möglich, dass einzelne Zellklone nicht von einer Erstlinientherapie eliminiert werden. Diese Subklone spielen beim</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungsverlauf zunächst eine untergeordnete Rolle. So können z.B. Zellen mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in einer Erstlinientherapie selektiert werden und bei einem Rezidiv für das Wiederauftreten der Erkrankung verantwortlich sein (19).</p> <p>Clonal selection and expansion of <i>TP53</i>-mutated subclones during the clinical course of CLL. Yellow circles indicate the <i>TP53</i>-mutated CLL cell which expands through the disease course from below the level of conventional detection methods at diagnosis to become the dominant population in refractory disease. Blue circles indicate the non-<i>TP53</i>-mutated CLL cell which is the dominant clone at diagnosis but is subsequently replaced by the <i>TP53</i>-mutated subclone.</p> <p>Abbildung 7: Klonale Selektion nach einer Chemotherapie (19)</p> <p>Rossi et al konnten in einer Studie mit 309 nicht-vorbehandelten CLL Patienten in 9 % der Patienten (28/309) einen sehr kleinen (very small subclone) TP53-mutierten Subklon nachweisen. In Langzeitanalysen konnten Rossi et al. zeigen, dass sich dieser Subklon im Verlauf und bei Rezidiv (nach Chemo(immun)therapie) zum dominanten Klon entwickelt und somit</p>	

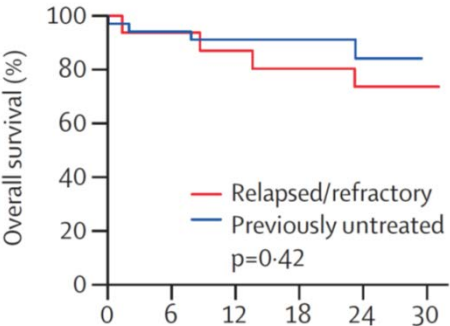
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>eine Chemotherapieresistenz bedingt (20).</p> <p>Ebenso gibt es Publikationen über die Selektion der del17p13 Mutation im Verlauf der Chemotherapie:</p> <p>Stilgenbauer et al. untersuchten verschiedene klonale Aberrationen bei CLL-Patienten und deren Entwicklung (N=64). In dieser Studie wurden drei erworbene del17p-Klone nachgewiesen. Unter Chemoimmuntherapie (R-FC) nahm der prozentuale Anteil der Zellklone zu (von 37 % auf 76 %, 26 % auf 73 %, 46 % auf 64 % nach 2-14 Monaten), was ebenfalls für eine Selektion dieser Chemo(immun)therapieresistenten Zellklone spricht (21). Eine weitere detaillierte Analyse zur Therapie-induzierten klonalen Evolution von TP53-Mutationen erschien 2014 in Leukemia: J. Malcikova et al. untersuchten 330 Patienten (22). Die statistische Analyse ergab, dass das Risiko, des Auftretens einer TP53-Mutation bei unbehandelten Patienten nur 1 % betrug, während das entsprechende Risiko mit 17 % bei Patienten, welche mit Chemo(immun)therapie behandelt worden waren, deutlich höher war. Ein zweiter Teil der Untersuchung zur Entwicklung oder klonalen Selektion der TP53-Mutation wurde bei 20 Patienten durchgeführt, welche nach einer Chemoimmuntherapie TP53-Mutationen aufgewiesen. Hier konnte gezeigt werden, dass bei 18 von 20 Patienten (90 %) im initialen Biopsiematerial bereits vor dieser Therapie (10 Patienten waren therapie-naiv, 10 Patienten hatten bereits 1-2 Vortherapien) ein kleiner, sogenannter minor-proportion Subklon vorgelegen hatte. Bei vielen Patienten lagen sogar mehrere minor-proportion Mutationen vor. Während bei man-</p>	

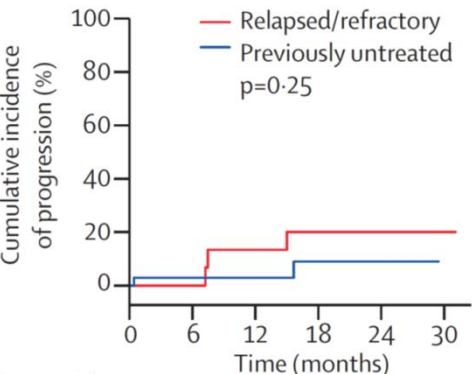
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>chen Patienten der Subklon bereits nach der ersten Chemo(immun)therapie dominant wurde, konnte eine klonale Selektion durchaus auch in späteren Therapielinien stattfinden. Die Geschwindigkeit der klonalen Selektion variierte intraindividuell. In der Regel wurden die minor Proportion Subklone im weiteren Verlauf dominant und sprachen nicht mehr auf eine Chemo(immun)therapie an (22).</p> <p>Da bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren eine Zerstörung der malignen Zellen stattfindet, ist davon auszugehen, dass im Falle der ungünstigen prognostischen Parameter 17p-Deletion oder TP53-Mutation der dominierende Klon auch unter einer Ibrutinib-Erstlinientherapie komplett eliminiert wird.</p> <p>Janssen legt eine Studie vor, in der sowohl Erstlinien-Patienten als auch vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion behandelt wurden. Der Behandlungseffekt von Ibrutinib auf die Mortalität der Patienten besteht bei vorbehandelten und Erstlinienpatienten gleichermaßen. Für Ibrutinib konnte in dieser Phase II-Studie gezeigt werden, dass sich das Ansprechen auf eine Therapie bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten mit del17p/TP53 nicht signifikant unterscheidet. So sprachen 32 der 33 (97%) nicht-vorbehandelten und 12 der 15 (80 %) vorbehandelten Patienten auf die Therapie mit Ibrutinib an (23).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 style="text-align: center;"><b>C Overall survival</b></p>  <p style="text-align: center;">Overall survival (%)</p> <p style="text-align: center;">— Relapsed/refractory — Previously untreated p=0.42</p> <p style="text-align: center;">Number at risk</p> <table border="1" data-bbox="286 938 869 1002"> <tr> <td>Previously untreated</td> <td>34</td> <td>32</td> <td>25</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Relapsed/refractory</td> <td>16</td> <td>15</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Abbildung 8: Kaplan Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie Farooqui 2015 (23)</p>	Previously untreated	34	32	25	13	10	0	Relapsed/refractory	16	15	13	12	11	2	
Previously untreated	34	32	25	13	10	0										
Relapsed/refractory	16	15	13	12	11	2										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 style="text-align: center;"><b>E Disease progression</b></p>  <p style="text-align: center;">Cumulative incidence of progression (%)</p> <p style="text-align: center;">Time (months)</p> <p style="text-align: center;"><b>Number at risk</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Previously untreated</td> <td>34</td> <td>32</td> <td>25</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Relapsed/refractory</td> <td>16</td> <td>15</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Abbildung 9: Kaplan Meier-Kurve für Krankheitsprogression der Studie Farooqui 2015 (23)</p> <p>Das berechnete 2-Jahresüberleben betrug für unvorbehandelte Patienten 95 % (95 %-KI: 72; 100) und für vorbehandelte Patienten 74 % (95 %-KI: 57; 100) und war mit einem p-Wert von 0,42 nicht statistisch unterschiedlich.</p>	Previously untreated	34	32	25	13	10	0	Relapsed/refractory	16	15	13	12	11	2	
Previously untreated	34	32	25	13	10	0										
Relapsed/refractory	16	15	13	12	11	2										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  <b>Durch das oben beschriebene Selektions-Phänomen und die beschriebenen Ergebnisse aus einer Phase II-Studie sind die Ergebnisse und die Effekte einer Ibrutinib-Therapie aus einer Zweitlinientherapie auf die Effekte einer Erstlinientherapie übertragbar.</b></p> <p>An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass für diese Population bereits eine Empfehlung in der DGHO-Leitlinie vorliegt:  <b>Ibrutinib ist für Patienten mit 17p oder TP53 Mutation die einzige Therapie</b>, die sowohl <b>spezifisch</b> für diese Patientenpopulation <b>zugelassen und in der DGHO-Leitlinie empfohlen ist</b>. Alemtuzumab weist zwar einen belegten Effekt in dieser Patientengruppe auf, hat aber in Europa für die CLL-Therapie keine Zulassung mehr, da der Hersteller Genzyme diese zurückgezogen hat. Im Verlauf der Nutzenbewertung wurde die Zulassung von Idelalisib geändert. Demnach ist Idelalisib in der Erstlinientherapie nur noch zugelassen zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde (7).</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion aus der Studie PCYC-1112-CA vor. Grundsätzlich kann für diese Patienten davon ausgegangen werden, dass sie für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind und somit die vom Anwendungsgebiet umfasste Population beschreiben. In der Studie wurden jedoch keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, sondern Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
IQWiG Bewer- tungs- mo- dul I, S. 1.35, Z. 15- 18	<p><b><u>Population 2</u></b></p> <p><b>Fehlende Daten für unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion</b></p> <p>Kommentar vom IQWiG:</p> <p><i>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib ist für diese Patienten damit nicht belegt.</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Das IQWiG erkennt die Ergebnisse von vorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion nicht für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion an. Janssen führt eine systematische Literaturrecherche durch, mit dem Ziel, einen nicht-Adjustierten Indirekten Vergleich von Ibrutinib mit der zVT Best Supportive Care von Erstlinienpatienten mit Deletion17-p durchführen zu können.</p> <p>Indirekter Vergleich</p> <p><u>Literaturrecherche nicht-Adjustierter Indirekter Vergleich Population 2</u></p> <p><i>„Die Studie ist für die Fragestellung 2 (Erstlinientherapie) der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ergibt sich insbesondere daraus, dass in die Studie Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie eingeschlossen wurden.“</i></p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 Modul 4A des Herstellerdossiers wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche dokumentiert, dass für die Population der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, keine direkte Evidenz in Form einer RCT mit Ibrutinib im Vergleich mit der vom G-BA genannten zVT BSC vorhanden ist.</p> <p>Zur Vervollständigung der Evidenzgenerierung wurde mit dem Ziel, relevante Primärpublikationen für einen indirekten Vergleich mit der Intervention BSC zu identifizieren, eine weitere Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurde zum einen die im Herstellerdossier beschriebene Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Studien geringerer Evidenz (nicht vergleichende Studien) ausgeweitet. Zum anderen konnten Studien eingeschlossen werden, in denen erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind mit einer BSC-Intervention oder alternativ mit einer Alemtuzumab-Monotherapie behandelt wurden. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in</p> <p><b>Tabelle 16</b> aufgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>Tabelle 18: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th colspan="2">Einschlusskriterien</th> <th>Ausschlusskriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>1 Patienten-population</b></td> <td colspan="2">Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</td> <td>Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>2 Intervention</b></td> <td>1</td> <td>Ibrutinib Mono-Therapie</td> <td rowspan="2">Intervention abweichend</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>BSC oder Alemtuzumab-Monotherapie</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>3 Vergleichs-therapie</b></td> <td>1</td> <td>BSC</td> <td rowspan="2">Vergleichstherapie abweichend</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Grundsätzlich in der Indikation zugelassener Wirkstoff, keine Chemo-Immuntherapie</td> </tr> <tr> <td><b>4 Endpunkt(e)</b></td> <td colspan="2">Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen</td> <td>Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können</td> </tr> <tr> <td><b>5 Studientyp</b></td> <td colspan="2">Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder einarmige klinische Studien</td> <td>Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien</td> </tr> <tr> <td><b>6 Studiendauer</b></td> <td colspan="2">Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert</td> <td>Nicht anwendbar</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	<b>1 Patienten-population</b>	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	<b>2 Intervention</b>	1	Ibrutinib Mono-Therapie	Intervention abweichend	2	BSC oder Alemtuzumab-Monotherapie	<b>3 Vergleichs-therapie</b>	1	BSC	Vergleichstherapie abweichend	2	Grundsätzlich in der Indikation zugelassener Wirkstoff, keine Chemo-Immuntherapie	<b>4 Endpunkt(e)</b>	Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen		Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	<b>5 Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder einarmige klinische Studien		Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	<b>6 Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert		Nicht anwendbar	
Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien																															
<b>1 Patienten-population</b>	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind		Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend																															
<b>2 Intervention</b>	1	Ibrutinib Mono-Therapie	Intervention abweichend																															
	2	BSC oder Alemtuzumab-Monotherapie																																
<b>3 Vergleichs-therapie</b>	1	BSC	Vergleichstherapie abweichend																															
	2	Grundsätzlich in der Indikation zugelassener Wirkstoff, keine Chemo-Immuntherapie																																
<b>4 Endpunkt(e)</b>	Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen		Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können																															
<b>5 Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder einarmige klinische Studien		Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien																															
<b>6 Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert		Nicht anwendbar																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
	7 <b>Publi- kationstyp</b>	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract
<p>Die Literaturrecherche wurde anhand der im Herstellerdossier beschriebenen Methodik (Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.3 und 4.2.3.4) durchgeführt. Die Suchstrategien sind im beigefügten Ordner zur Literaturrecherche dokumentiert. Bei der Selektion der Studien musste gewährleistet sein, dass Ergebnisse für Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion separat für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS verfügbar waren.</p> <p><u>Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche:</u></p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ibrutinib</b></p> <pre> graph TD     A["Suche am 02.05.2016 Treffer n = 954"] --&gt; B["Titel-/ Abstractscreening n = 846"]     A --&gt; C["Ausschluss Duplikate n = 107"]     B --&gt; D["Volltextscreening n = 8"]     B --&gt; E["Nicht relevant n = 838"]     D --&gt; F["Relevante Publikationen n = 4 Studien n = 2"]     D --&gt; G["Nicht relevant n = 4 Ausschlussgründe: Publikationstyp"]     </pre> <p>Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche Erstlinientherapie CLL</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>del17p mit Ibrutinib (nicht vergleichende Studien)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="286 571 705 1268"> <p><b>BSC</b></p> <pre> graph TD     A["Suche am 25.04.2016 Treffer n = 182"] --&gt; B["Titel-/ Abstractscreening n = 144"]     A --&gt; C["Ausschluss Duplikate n = 38"]     B --&gt; D["Volltextscreening n = 2"]     B --&gt; E["Nicht relevant n = 142"]     D --&gt; F["Relevante Publikationen n = 0 Studien n = 0"]     D --&gt; G["Nicht relevant n = 2 Ausschlussgründe: andere Intervention"]                     </pre> </div> <div data-bbox="739 571 1158 1268"> <p><b>Alemtuzumab</b></p> <pre> graph TD     H["Suche am 25.04.2016 Treffer n = 270"] --&gt; I["Titel-/ Abstractscreening n = 201"]     H --&gt; J["Ausschluss Duplikate n = 69"]     I --&gt; K["Volltextscreening n = 1"]     I --&gt; L["Nicht relevant n = 200"]     K --&gt; M["Relevante Publikationen n = 1 Studien n = 1"]     K --&gt; N["Nicht relevant n = 0 Ausschlussgründe: nicht zutreffend"]                     </pre> </div> </div> <p>Abbildung 11: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche Erstlinientherapie CLL del17p mit BSC oder Alemtuzumab (RCT und nicht vergleichende Studien)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>Tabelle 19: Resultierender Studienpool aus Suche nach Studien für den indirekten Vergleich Ibrutinib vs. BSC</p> <table border="1" data-bbox="277 595 1155 1254"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Studien- kategorie</th> <th colspan="3">Verfügbare Quellen</th> </tr> <tr> <th>Studien- bericht</th> <th>Register- eintrag</th> <th>Publikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCYC-1102</td> <td>Gesponser- te Studie</td> <td>Ja</td> <td>ja ja <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> NCT01105247 (24)</td> <td>Ja (25) (26)</td> </tr> <tr> <td>Farooqui 2015</td> <td>Studie Drit- ter</td> <td>Nein</td> <td>ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a>: NCT01500733 (27)</td> <td>ja (23)</td> </tr> <tr> <td>Hillmen 2007</td> <td>Studie Drit- ter</td> <td>Nein</td> <td>ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a>: NCT00046683 (24)</td> <td>ja (28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Studie PCYC-1102 wurde im Volltext gesichtet. Da in der Studie lediglich zwei nicht vorbehandelte Studienteilnehmer beschrieben wurden, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde diese Studie aus dem Studienpool</p>		Studie	Studien- kategorie	Verfügbare Quellen			Studien- bericht	Register- eintrag	Publikation	PCYC-1102	Gesponser- te Studie	Ja	ja ja <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> NCT01105247 (24)	Ja (25) (26)	Farooqui 2015	Studie Drit- ter	Nein	ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a> : NCT01500733 (27)	ja (23)	Hillmen 2007	Studie Drit- ter	Nein	ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a> : NCT00046683 (24)	ja (28)	
Studie	Studien- kategorie			Verfügbare Quellen																					
		Studien- bericht	Register- eintrag	Publikation																					
PCYC-1102	Gesponser- te Studie	Ja	ja ja <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> NCT01105247 (24)	Ja (25) (26)																					
Farooqui 2015	Studie Drit- ter	Nein	ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a> : NCT01500733 (27)	ja (23)																					
Hillmen 2007	Studie Drit- ter	Nein	ja <a href="http://Clinical-trials.gov">Clinical-trials.gov</a> : NCT00046683 (24)	ja (28)																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>ausgeschlossen.</p> <p>Bei der Studie Farooqui 2015 handelt es sich um eine nicht randomisierte Phase II-Studie, in welcher 35 Teilnehmer mit nicht vorbehandelter CLL eingeschlossen waren, die eine 17p-Deletion aufwiesen (23). Eine Übersicht des Studiendesigns ist tabellarisch im beigefügten Ordner dargestellt (Literaturrecherche Erstlinie del17p).</p> <p>Die Studie von Hillmen 2007 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der sowohl Patienten mit als auch ohne 17p-Deletion eingeschlossen waren. Die Population der Patienten mit 17p-Deletion betrug im Alemtuzumab-Arm eine Größe von n=11 und im Chlorambucil-Arm n=10 (28).</p> <p>Tabelle 20: Ergebnisse für Gesamtüberleben und Krankheitsprogression aus Studien für den indirekten Vergleich Ibrutinib vs. BSC</p> <table border="1" data-bbox="277 1027 1288 1385"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Arm</th> <th>Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>Median (Monate)</th> <th>24-Monats-Rate (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Gesamtüberleben</b></td> </tr> <tr> <td>Farooqui 2015</td> <td>Ibrutinib</td> <td>35</td> <td>n. e.</td> <td>84 % (72; 100)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hillmen 2007</td> <td>Alemtuzumab</td> <td>11</td> <td>n. e.</td> <td>k. A.<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>10</td> <td>n. e.</td> <td>k. A.<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Median (Monate)	24-Monats-Rate (95 %-KI)	<b>Gesamtüberleben</b>					Farooqui 2015	Ibrutinib	35	n. e.	84 % (72; 100)	Hillmen 2007	Alemtuzumab	11	n. e.	k. A. <sup>a</sup>	Chlorambucil	10	n. e.	k. A. <sup>a</sup>	
Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Median (Monate)	24-Monats-Rate (95 %-KI)																						
<b>Gesamtüberleben</b>																										
Farooqui 2015	Ibrutinib	35	n. e.	84 % (72; 100)																						
Hillmen 2007	Alemtuzumab	11	n. e.	k. A. <sup>a</sup>																						
	Chlorambucil	10	n. e.	k. A. <sup>a</sup>																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<table border="1"> <tr> <td colspan="5"><b>Krankheitsprogression</b></td> </tr> <tr> <td>Farooqui 2015</td> <td>Ibrutinib</td> <td>35</td> <td>k. A.</td> <td>9 % (1; 27)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Progressionsfreies Überleben</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hillmen 2007</td> <td>Alemtuzumab</td> <td>11</td> <td>10,7</td> <td rowspan="2">k. A.</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>10</td> <td>2,2</td> </tr> </table> <p>a: Die 24-Monats-Überlebensrate für die Gesamtpopulation in der Hillmen-Studie (Alemtuzumab n=149; Chlorambucil n=148) lag in beiden Therapiearmen bei 84 %.</p> <p>Der indirekte Vergleich der Angaben zur Progression aus der Farooqui-Studie und aus der Hillmen Studie zeigt, dass unter einer Therapie mit Chlorambucil 50 % der Patienten nach 2,2 Monaten und unter der Therapie mit Ibrutinib nur 9 % nach 48 Monaten eine Progression erlitten hatten. Damit liegt für unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion unter Ibrutinib ein dramatischer Effekt vor, der sich nicht aus möglichen Limitationen des indirekten Vergleichs ergeben kann.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b>  <b>Der indirekte Vergleich bei unbehandelten Patienten mit 17p-Deletion ist anzuerkennen und der Zusatznutzen ist mit dem Ausmaß erheblich festzulegen.</b></p>	<b>Krankheitsprogression</b>					Farooqui 2015	Ibrutinib	35	k. A.	9 % (1; 27)	<b>Progressionsfreies Überleben</b>					Hillmen 2007	Alemtuzumab	11	10,7	k. A.	Chlorambucil	10	2,2	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion aus der Studie PCYC-1112-CA vor. Grundsätzlich kann für diese Patienten davon ausgegangen werden, dass sie für eine Chemotherapie nicht geeignet sind und somit die vom Anwendungsgebiet umfasste Population beschreiben.</p>
<b>Krankheitsprogression</b>																									
Farooqui 2015	Ibrutinib	35	k. A.	9 % (1; 27)																					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>																									
Hillmen 2007	Alemtuzumab	11	10,7	k. A.																					
	Chlorambucil	10	2,2																						



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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 Studie wurden jedoch keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, sondern Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie.</p> <p>Für die vorliegende Teilindikation können die Ergebnisse von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab, jeweils in Kombination mit BSC zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Obwohl Ofatumumab keine adäquate Komponente einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care) darstellt, kann im konkreten Fall nicht von einer Untertherapie der Patienten ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung der Richtung möglicher Ergebnis-Verzerrungen ist ein Zusatznutzen ableitbar.</p>
IQWiG Bewer- tungs- mo- dul I, S. I. 60, Z. 21-	<p><b><u>Population 2</u></b> <b>Idelalisib keine zVT für Population 2</b></p> <p>Idelalisib ist nach Ansicht des IQWiG aufgrund des neuen Labels keine mögliche zVT mehr für die Population der unbehandelten Patienten mit 17p-Deletion.</p> <p>Zitat: „Für die Indikation 2 (Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
28	<p><i>17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist) legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Idelalisib oder BSC fest. Im Verlauf der Nutzenbewertung wurde die Zulassung von Idelalisib geändert. Demnach ist Idelalisib in der Erstlinientherapie nur noch zugelassen zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet war und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde [1]. Daher wird von einer Bewertung von Idelalisib in der Indikation 2 abgesehen.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>Im März 2016 hat Idelalisib eine neue Zulassung erhalten. Diese lautet mit Blick auf die Anwendungsbereiche in der CLL wie folgt: „Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: -die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4, (29)), oder zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53- Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde. (siehe Abschnitt 4.4, (29)).“ Die Veränderung bedeutet damit zwar eine endliche Gruppe der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, da es keine Neueinstellungen mehr geben soll, jedoch bedeutet das neue Label keinen Ausschluss der del17p-Frontline Patienten per se, da begonnene Therapien weitergeführt</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>werden sollen.</p> <p>In der Zulassungsstudie von Idelalisib wird bspw. darauf hingewiesen, dass bei Ende der Studie (Dauer 24 Monate) 81% der Patienten im Idelalisib-Rituximab-Arm noch damit therapiert wurden (30). Aufgrund der erst kurzfristigen Änderung ist also davon auszugehen, dass derzeit Idelalisib noch weiter in diesem Therapiebereich eingesetzt wird und somit aktuell auch dem Standard entspricht – wäre das nicht der Fall, wäre die Fachinformationen so geändert worden, dass Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation vollständig aus dem Anwendungsbereich verschwunden wären.</p> <p>Aufgrund der erst kurzfristigen Änderung ist also davon auszugehen, dass derzeit Idelalisib noch weiter in diesem Therapiebereich eingesetzt wird und somit aktuell auch dem Standard entspricht – wäre das nicht der Fall, wäre die Fachinformationen so geändert worden, dass Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation vollständig aus dem Anwendungsbereich verschwunden wären.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Abschließend ist festzuhalten, dass Idelalisib in Kombination mit Rituximab einen berechtigten Platz in der del17p-Frontline Therapie hat und somit auch als zVT in Frage kommen kann.</b></p>	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016, basierend auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), geändert. Diese Änderung betrifft die vorliegende Teilpopulation. Im Ergebnis der Zulassungsänderung ist Idelalisib für diese Teilpopulation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
		mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern ist zum Zeitpunkt des Beschlusses nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten angezeigt, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Zwischenzeitlich hat das PRAC mit Datum vom 08. Juli 2016 das Ergebnis Ihres Reviews zu Idelalisib veröffentlicht, und seine vorläufige Empfehlung revidiert: sofern keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, und die empfohlenen Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, soll Idelalisib wieder in der Erstlinientherapie von diesen Hochrisikopatienten eingesetzt werden können. Zudem wird explizit darauf verwiesen, dass die SUEs in Studien mit anderen als der derzeit zugelassenen Kombination von Idelalisib mit Rituximab aufgetreten sind. Das Review wird jetzt im nächsten Schritt an das CHMP übersandt, erst dann kann eine für EU Mitglieder bindende Entscheidung fallen.
IQWiG Bewertungs- mo- dul I, I. 42	<p><b><u>CLL Allgemein</u></b>  <b>Hinweis auf Studie CLL12</b>            In Abschnitt I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung findet sich folgender Hinweis:  <i>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für die Fragestellung 2 die Studie CLL12 [13] zum direkten Vergleich von Ibruti-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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)
Z.11-30	<p><i>nib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU gibt einerseits an, diese Studie für Fragestellung 2 eingeschlossen zu haben (Modul 4 A, Anhang 4-D1). Andererseits gibt er an anderer Stelle (Modul 4 A, Anhang 4-C1) für alle 3 Fragestellungen an, die Studie ausgeschlossen zu haben, wobei er als Ausschlussgrund das Einschlusskriterium „unbehandelte CLL Teilnehmer“ als verletzt ansieht. Dieser Ausschlussgrund ist jedoch unzutreffend, da es sich gemäß Registereintrag [14] bei der Population der Studie CLL12 um therapienaive CLL-Patienten handelt. Es ist nicht auszuschließen, dass die Teilpopulation mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation der Zielpopulation von Fragestellung 2 entspricht.</i></p> <p><i>Für die Studie CLL12 ist unklar, ob sie alle weiteren der Fragestellung 2 entsprechenden Kriterien – beispielsweise die Behandlung mit BSC im Vergleichsarm – erfüllt. Die Unklarheit besteht dadurch, dass der pU, obwohl er gemäß Registereintrag an der Studie CLL12 beteiligt ist, keine darüber hinausgehenden Informationen zu dieser Studie liefert. Der Ausschluss dieser Studie hat jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da gemäß Registereintrag die Zwischenanalyse für 36 Monate nach Studienbeginn (31.03.2014) geplant ist und demnach noch keine Daten zu dieser Studie vorliegen. Somit ist die Studie CLL12 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</i></p> <p><i>Insgesamt gibt es für alle 3 Fragestellungen keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme CLL

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>Ergänzende Erläuterung zum Ausschluss der CLL12-Studie:            Bei der Studie CLL12 handelt es sich eine Studie der Deutschen CLL Studiengruppe. Der in Modul 4 A, Anhang 4-D1 und in Modul 4 A, Anhang 4-C1 angegebene Ausschlussgrund ist mit „Indikation“ angegeben.            Die Studie prüft randomisiert und doppelblind, die Effektivität und Sicherheit von Ibrutinib versus Placebo bei unbehandelten CLL Patienten im Stadium Binet A mit Risiko für einen frühen Krankheitsprogress.            Der Grund für den Ausschluss der Studie CLL12 ist dadurch begründet, dass für die Patienten nach derzeitigen Kriterien keine Behandlungs-Indikation besteht.  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  <b>Keine</b></p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2014 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>].
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
3. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol*. 2015;33(1):15-22.
4. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLSG). Register zum Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten der ärztlichen Routineversorgung in Kliniken und hämatologischen Praxen: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL in Deutschland. 2016.
5. iMEDICO. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Erst- und Zweitlinientherapie der CLL in Deutschland. 2016.
6. German Oncology. Distribution of Regimen for Patients with B-CLL. 2016.
7. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten. Stand: 2016.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln. Stand: 2015.
9. Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® i.v. Stand: 2014.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2015.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen I. Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
12. Hillmen P, Fraser, G., Jones, J., Rule, S., O'Brien, S., Dilhuydy, MS., Jaeger, U., Grosicki, S., Cymbalista, F., Sun, S., Ninomoto, J., Mahler, M., Cheng, M., Diels, J., Clow, F., Salman, M., James, D., Howes, A., Chanan-Khan, A. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustin + Rituximab (BR), and Ibrutinib + B-R in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE™ and HELIOS Trials. *American Society of Hematology*; December 5-8, 2015; Orlando, FL, USA2015.
13. Janssen-Cilag GmbH. Comparison of Ibrutinib (Resonate) vs B-R (Helios). 2016.
14. Wissenschaftliches Institut der A. O. K. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
15. Janssen-Cilag GmbH. PCYC-1112-CA\_Nachberechnungen für Stellungnahme. 2016.
16. European Medicines Agency. ICH Topic E2F Development Safety Update Report - Note For Guidance on Development Safety Update Report. 2008 Contract No.: EMEA/CHMP/ICH/309348/2008
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss G-B. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ibrutinib 2015.
19. Dearden C. CLLonal selection: survival of the fittest? *Blood*. 2014;123(14):2130-1.
20. Rossi D, Khiabani H, Spina V, Ciardullo C, Brusca A, Fama R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(14):2139-47.
21. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, Benner A, Leupolt E, Winkler D, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica*. 2007;92(9):1242-5.
22. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):877-85.
23. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-76.
24. Efficacy/Safety of Frontline Alemtuzumab (Campath, MabCampath) vs Chlorambucil in Patients With Progressive B-Cell Lymphocytic Leukemia\_NCT00046683\_CTGOV [Internet]. 2016 [cited 19.05.2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00046683?term=NCT00046683&rank=1>.
25. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
26. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48-58.
27. PCI32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma\_NCT01500733\_CTGOV [Internet]. 2016 [cited 19.05.2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01500733?term=NCT01500733&rank=1>.
28. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
29. European Medicines Agency. Zydelig®: EPAR Annex I-III. 2014.
30. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.



### 5.1.2 Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet Mantelzellymphom (MCL)

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / IMBRUVICA®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ibrutinib in der MCL im Überblick</b></p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.05.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Die Janssen-Cilag GmbH ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel IMBRUVICA® direkt betroffen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des IQWiG beim Mantelzell-Lymphom (MCL). Die Stellungnahmen zur Bewertung von Ibrutinib in der chronisch lymphatischen Leukämie und im Morbus Waldenström befinden sich in separaten Dokumenten.</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung der Patienten mit MCL, insbesondere solchen Patienten, bei denen nach einer Vorbehandlung eine Therapie mit Chemotherapie in Kombination mit Rituximab versagt hat oder nicht in Frage kommt, sind inadäquat. Die bisher existierende Therapie mit Temsirolimus verlängert das Gesamtüberleben nicht erheblich und ist zudem mit Nebenwirkungen behaftet. Hier besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapien.</p> <p>Ibrutinib ist der <b>erste</b> für die Versorgung von MCL-Patienten verfügbare <b>Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase</b>. Als oral verfügbares kleines Molekül mit <b>spezifischer Wirkung</b> auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften ge-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genüber den bisher genutzten Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien. Durch die <b>orale Applikation</b> als Monotherapie entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder Krankenhausbesuche.</p> <p>Der vielversprechende innovative Wirkmechanismus von Ibrutinib in der MCL schlägt sich auch in vielversprechenden Ergebnissen in der frühen Nutzenbewertung und einem hohen Potential für die Versorgung nieder. Ibrutinib führt gegenüber Temsirolimus zu einer numerischen <b>Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit</b> und zu einer <b>signifikanten Verbesserung der Morbidität sowie der Lebensqualität</b>. Gleichzeitig sind <b>signifikant weniger Nebenwirkungen</b> aufgetreten. In der Population, die für eine Therapie mit Temsirolimus geeignet ist, rechtfertigt das Gesamtbild einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib wird auf Basis der <b>randomisierten kontrollierten Studie MCL3001</b> (Ibrutinib vs. Temsirolimus) durchgeführt.</p> <p><b><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></b></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Studie MCL3001 sieht das IQWiG statistisch signifikant <i>positive Effekte</i> von Ibrutinib in der Gesamtpopulation bei den Endpunkten <i>Morbidität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>. Die weiteren Endpunkte in der Kategorie <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> werden nicht anerkannt, da die Daten aus Sicht des IQWiG nicht verwertbar sind. Bei der <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> sieht das IQWiG eine selektive Ergebnisdarstellung.</p> <p>Aus Sicht von Janssen sind insbesondere auch die <b>Daten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes ermittelt anhand der</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>EQ5D visuellen Analogskala (VAS)</b>, die für den <b>Utility Score erhobenen Symptome im Bereich Morbidität</b> und die <b>Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b> gemessen anhand des FACT-Lym anzuerkennen.</p> <p>Janssen argumentiert im Einzelnen:</p> <p><i>Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das IQWiG berücksichtigt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nur bei signifikanten Werten für alle MIDs. Die signifikante Responderanalyse zur Veränderung des Gesundheitszustandes für die „Zeit bis zur Verbesserung“ gemessen mittels der EQ-5D-5L visuellen Analogskala ist auch alleine auf Basis einer MCID von 7 Punkten anzuerkennen.</li> <li>Das IQWiG äußert sich nicht zu den einzelnen Items des EQ-5D-5L <i>Utility Scores</i>. Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bei <i>Schmerz/Körperliche Beschwerden</i> und den <i>alltäglichen Tätigkeiten</i> gemessen anhand des EQ-5D-5L <i>Utility Score</i> Fragebogens sind anzuerkennen.</li> </ul> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das IQWiG sieht eine selektive Ergebnisdarstellung und kritisiert fehlende Analysen. Zudem seien die MMRM-Analysen wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume nicht verwertbar. Janssen präsentiert die vom IQWiG gewünschten Analysen und legt dar, warum auch im Bereich Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt</li> </ul>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>        <p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
Bewertungs- mo- dul II, S. II.16	<p><b>Vergleichbarkeit der Studienpopulation und der Teilpopulation mit <math>\geq 3</math> Vortherapien</b></p> <p>Grundsätzlich wird durch das IQWiG die gesamte Studienpopulation zur Herleitung des Zusatznutzens für Ibrutinib (IMBRUVICA®) in der Indikation Mantelzell-Lymphom (MCL) heran gezogen, mit der Begründung, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass „<i>Temsirolimus auch teilweise für Patienten mit &lt; 3 Vortherapien der Studie MCL3001 eine patientenindividuelle, optimierte Therapieoption darstellt</i>“ (1).</p> <p>IQWiG Zitat: <i>Für die primär relevante Teilpopulation (Patienten <math>\geq 3</math> Vortherapien) liegen keine Informationen zu Patientencharakteristika vor.</i></p> <p>Anmerkung: Die Basisdaten für die Gesamtpopulation und für die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien waren unter anderem hinsichtlich des Alters, der ethnischen Zugehörigkeit, MIPI und des ECOG-Status vergleichbar. Kleinere Unterschiede zeigten sich in der Verteilung der Geschlechter zwischen der Teilpopulation und der gesamten Studienpopulation. In der Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien waren jeweils 15,1 % mehr</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Männer im Ibrutinib-Arm (87,0 vs. 71,9 %) und 3,8 % mehr Männer (80,4 vs. 76,6 %) im Temsirolimus-Arm eingeschlossen im Vergleich zur gesamten Studienpopulation.</p> <p>Die <i>Baseline</i>-Charakteristika zeigen keine Unterschiede zwischen der Subgruppe der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien und der gesamten Studienpopulation (vergleiche Tabelle 1, Referenz (2)). Die bis auf einen Endpunkt fehlenden Effektmodifikationen für die Subgruppe der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien verdeutlichen zudem, dass die Teilpopulation, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt (Fragestellung 1a des IQWiG) vergleichbare Ergebnisse wie die gesamte Studienpopulation aufweist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Ergänzende Darstellung der <i>Baseline</i>-Charakteristika für die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien (vergleiche Tabelle 1, Referenz (2)). Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von der gesamten Studienpopulation auf die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien ist möglich.</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Richtigstellung der EQ-5D-5L MMRM-Analysen</b></p> <p>Janssen stellt fest, dass bei den MMRM-Analysen ein systematischer Fehler aufgetreten ist (siehe Herstellerdossier Modul 4B, Tabelle 4-37 und 4-38, S. 122-124). Der Fehler wurde im Zusammenhang mit Inkonsistenzen, die vom IQWiG bei den MMRM-Analysen der Studie PCYC1112 in der CLL angemerkt wurden, bemerkt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Richtigstellung der für die MMRM-Analyse des EQ-5D-5L berücksichtigten Studienteilnehmer:</p> <p>Im Modul 4B des Herstellerdossiers wird in den Tabellen 4-37 und 4-38 die mittlere Veränderung der visuellen Analogskala sowie des <i>Utility Scores</i> und der einzelnen Symptom-Domänen des EQ-5D-5L zur <i>Baseline</i> anhand einer MMRM-Analyse unter Angabe der standardisierten mittleren Differenz zur <i>Baseline</i> (Hedges' g) dargestellt. Für diese Analyse wurde fälschlicherweise eine nicht korrekte Anzahl an Studienteilnehmern herangezogen. Im Dossier wurde von einer Anzahl von 132 Studienteilnehmern im Ibrutinib-Arm und von 125 Teilnehmern im Temsirolimus-Arm angegeben, dass für diese Personen mindestens ein post-<i>Baseline</i>-Wert vorlag. In der Subpopulation der Teilnehmer mit <math>\geq 3</math> Vortherapien wurden jeweils 49 Teilnehmer im</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Ibrutinib- und im Temsirolimus-Arm angegeben.</p> <p>Korrekterweise müssten in die Analyse für den Ibrutinib-Arm 124 Teilnehmer und für den Temsirolimus-Arm 115 Teilnehmer mit mindestens einem post-<i>Baseline</i>-Wert einbezogen werden. In der Subpopulation der Teilnehmer mit <math>\geq 3</math> Vortherapien betrifft dies in beiden Studienarmen 46 Teilnehmer.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Eine erneute Berechnung der standardisierten mittleren Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ergab keine Veränderung der im Dossier getroffenen Aussagen hinsichtlich des klinisch relevanten Vorteils für Ibrutinib in der visuellen Analogskala und den Symptomdomänen <i>alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden</i> sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien (vergleiche Tabelle 2 und 3, Referenz (2)). Die neu berechneten Analysen sind ebenfalls anzuerkennen.</b></p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Bewertungs- mo- dul II, S. II.44	<p><b>Responderanalyse MID 10 Punkte für den EQ-5D-5L VAS</b></p> <p>Das IQWiG argumentiert in der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Für die Interpretation der Ergebnisse besteht eine Unsicherheit, da der Schwellenwert 12 keine validierte MID ist. Für die EQ-5D VAS stellen die Schwellenwerte 7 bis 10 den Bereich einer vali-</i></p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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><i>dierten MID dar. Weitere Analysen, zumindest zum Schwellenwert 10, liegen nicht vor. Aufgrund gleichgerichteter und darüber hinaus deutlicher Effekte kann auch für die nicht verwendete MID 10 mit ausreichender Sicherheit von einem deutlichen Effekt ausgegangen werden (siehe II 2.7.2.4.3).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Bewertung des IQWiG zum Zusatznutzen in der Indikation MCL wurde angemerkt, dass die laut Pickard et al. (3) akzeptierte obere MID von 10 Punkten für die Endpunkte Zeit bis zur Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung nicht berichtet wurden.</p> <p>Die Analysen mit einer MID von 10 Punkten wird in der Stellungnahme als Anlage nachgereicht (vergleiche Tabelle 4, Referenz (2)).</p> <p>Die Ergebnisse der Analysen kommen zu keinen abweichenden Erkenntnissen als den bisher auf Basis einer MID von 12 Punkten getroffenen Aussagen.</p> <p>Die Ergebnisse der Analyse mit einer MID von 10 Punkten zeigen für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ genau wie für die Analyse mit einer MID von 12 Punkten einen Vorteil zugunsten von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus mit statistisch signifikantem Effekt [HR: 0,41 (0,28; 0,59); p &lt; 0,0001] (siehe Tabelle 19).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>					
Tabelle 21: Ergebnisse zum EQ-5D-5L (VAS), MCID 10, RCT MCL3001						
<b>MCL3001</b>	<b>Ibrutinib</b>		<b>Temsirolimus</b>		<b>Ibrutinib vs. Temsirolimus</b>	
<b>Morbidität</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]<sup>a</sup>; p-Wert</b>	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Zeit bis zur Verbesserung<sup>b</sup> MID 10 Punkte</b>						
<b>Gesamt-population</b>	139	12 [k. A.] 68 (48,9)	14 1	60 [k. A.] 50 (35,5)	1,37 [0,93; 2,01]; 0,1080	
<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>	54	12 [k. A.] 28 (51,9)	56	45 [k. A.] 21 (37,5)	1,63 [0,90; 2,93]; 0,1049	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) Zeit bis zur Verschlechterung<sup>b</sup> MID 10 Punkte</b>						
<b>Gesamt-population</b>	139	k. A. [k. A.] 54 (38,8)	14 1	10 [k. A.] 75 (53,2)	0,41 [0,28; 0,59]; < 0,0001	
<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>	54	k. A. [k. A.] 17 (31,5)	56	10 [k. A.] 28 (50,0)	0,34 [0,18; 0,63]; 0,0008	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren  b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.  EQ-5D-5L: EuroQol-5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;  MID: <i>minimally important difference</i>; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p> <p>Auch wenn das Ergebnis für die Zeit zur Verbesserung bei einer MID von 10 nicht statistisch signifikant ist, so ist bereits das Erreichen einer MID <math>\geq 7</math> Punkten als ein klinisch relevanter Effekt zu interpretieren. Sowohl der Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung“, als auch „Zeit bis zur Verschlechterung“ erreichen diese klinische Relevanzschwelle von 7 Punkten und sind somit im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die signifikante Responderanalyse für die „Zeit bis zur Verbesserung“ ist auf auch alleine Basis einer MID von 7 (wurde vom IQWiG anerkannt) neben dem Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ anzuerkennen.</b></p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
Bewertungs- mo- dul II, S. II.46	<p><b>Berücksichtigung einzelner Domänen erhoben für die Ermittlung des <i>Utility Score</i> im EQ-5D-5L</b></p> <p>Das IQWiG argumentiert in der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„In der Studie MCL3001 wurde der EQ-5D-5L eingesetzt, der im Folgenden als EQ-5D bezeichnet wird. Neben der VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen, Angst), die der pU nicht unter gesundheitsbezogener Lebensqualität, sondern auch unter Morbidität einschließt. Jede der oben genannten einzelnen Domänen ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala einer von 5 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu, woraus dann ein gewichteter Nutzwert berechnet wird. Die Auswertungen zum EQ-5D Nutzwert sind nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, weil die Gewichtung des Nutzwerts nach Angaben des pU unter Verwendung von deutschen Populationsgewichten ermittelt wurde.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG äußert sich nur zum <i>Utility Score</i> und nicht zu den darin erhobenen Daten für die einzelnen Domänen.</p> <p>Anders als in der Bewertung des IQWiG kommt Janssen zu dem Schluss, dass die mittels des EQ-5D-5L erhobenen Einzeldomänen (<i>Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen,</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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><i>Angst</i>) bei der Herleitung eines Zusatznutzens für Ibrutinib mit berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Die Bewertung der Einzeldomänen sollte unabhängig vom Gesamtscore (<i>Utility Score</i>) vorgenommen werden, da die Bewertung der einzelnen Domänen nicht auf Basis von Populationsgewichten erfolgt, sondern auf der Basis der Patientenangaben. Die Patienten konnten die einzelnen Symptome (<i>Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst</i>) auf einer ordinalen Skala (1 = bester Wert bis 5 = schlechtester Wert) bewerten. Vor diesem Hintergrund ist eine Interpretation der patientenrelevanten Einzelitems des EQ-5D-5L, wie Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit, allgemeine Tätigkeiten oder Mobilität/Beweglichkeit grundsätzlich möglich.</p> <p>Da keine skalenspezifischen validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Relevanzschwelle wird ein Wert für das Konfidenzintervall von 0,2 SMD verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wird von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (4).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Hinsichtlich der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen dem Ibrutinib-Arm und dem Temsirolimus-Arm ist grundsätzlich zu vermuten, dass die Lebensqualität bedingt durch den Progress der Erkrankung über die längere Beobachtungszeit schlechter wird. Wenn nun unter Ibrutinib die Nachbeobachtungszeit länger ist als unter der Kontrolle, so ist mit einer Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib zu rechnen. Das MMRM misst den mittleren Behandlungseffekt über die Zeit, wenn also die Patienten mit langem <i>Follow-up</i> wegen der Erkrankung später mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schlechtere Lebensqualität haben, so wird der mittlere Behandlungseffekt (nämlich gemittelt über die Zeit), nach unten verzerrt. Damit ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren aber trotzdem immer noch interpretierbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht Janssen-Cilag im Endpunkt EQ-5D-5L für die Domänen <i>Schmerz/körperliche Beschwerden</i> und <i>alltägliche Tätigkeiten</i> einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus, jeweils mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Effekt sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien (siehe Tabelle 20).</p> <p>Für die anderen Endpunkte des EQ-5D-5L gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>						
gruppen (2).							
Tabelle 22: Ergebnisse zum EQ-5D-5L ( <i>Utility Score</i> Einzeldomänen, mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i> , RCT MCL3001)							
EQ-5D	N <sup>a</sup> (ITT)	n <sup>b</sup>	Wert zur <i>Baseline</i> MW ( ± STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> <sup>a</sup> LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	Stand. mittl. Differenz <sup>d</sup> (95 %-KI)	
<b>MCL3001; Alltägliche Tätigkeiten</b>							
<b>Gesamtpopulation</b>							
Ibrutinib	139	124	1,685 (0,868)	-0,101 0,047	-0,313 (- 0,446; -0,1 79); < 0,0001	-0,526 (- 0,784; -0,2 68)	
Temsirolimus	141	115	2,035 (1,108)	0,211 0,062			
<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>							
Ibrutinib	54	46	1,739 (1,021)	-0,051 0,076	-0,397 (- 0,617; -0,1 76); 0,0005	-0,664 (- 1,084; -0,2 44)	
Temsirolimus	56	46	2,065 (1,218)	0,346 0,099			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>						
<b>MCL3001; Schmerz/körperliche Beschwerden</b>							
<b>Gesamtpopulation</b>							
Ibrutinib	139	124	1,685 (0,779)	-0,158 0,044	-0,279 (- 0,402; -0,1 56); < 0,0001	-0,507 (- 0,764; -0,2 49)	
Temsirolimus	141	115	1,991 (0,987)	0,121 0,057			
<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>							
Ibrutinib	54	46	1,587 (0,777)	-0,360 0,064	-0,322 (- 0,507; -0,1 37); 0,0008	-0,636 (- 1,055; -0,2 17)	
Temsirolimus	56	46	1,935 (0,827)	-0,038 0,084			
<p>a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population  b: Studienteilnehmer mit post-<i>Baseline</i>-Wert  c: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>-Methode.  d: Dargestellt anhand von Hedges' g</p>							
<p>Bei genauerer Betrachtung der Einzelitems für den EQ-5D-5L ist zu erkennen, dass die Patienten im Ibrutinib-Arm in der Regel eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zur <i>Baseline</i> berichten (siehe Tabelle 20 und siehe Tabelle 3, Referenz (2)). Im Vergleich dazu wurde für die Patienten aus dem Temsirolimus-Arm über alle Items hinweg eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes verglichen zum <i>Baseline</i>-Wert do-</p>							



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>kumentiert. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen (UE). Über die Endpunkte jegliches UE, jegliches schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führten und jegliches UE CTC-Grad 3/4 zeigt Ibrutinib, trotz unterschiedlich langer Beobachtungszeiten, ebenfalls einen deutlichen Vorteil gegenüber einer Therapie mit Temsirolimus.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  <b>Die klinisch-relevanten Ergebnisse bei dem <i>Symptom Schmerz/ körperliche Beschwerden</i> und der <i>alltäglichen Tätigkeiten</i> aus der Erhebung zum <i>Utility Score</i> des EQ-5D-5L sind ebenfalls anzuerkennen.</b></p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bewertungs- mo- dul II, S. II.40 , Z. 26- 33</p>	<p><b>Fehlende Kaplan-Meier-Kurven EQ-5D-5L VAS</b></p> <p>Das IQWiG geht für den Endpunkt EQ-5D VAS von einem hohen Verzerrungspotenzial aus:</p> <p><i>„Für die Zeit bis zur Verschlechterung ist für die Auswertungen ebenso wie für die oben genannte MMRM-Analyse von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies liegt zum einen an der fehlenden Verblindung bei Erhebung eines subjektiven Endpunkts wie der EQ-5D VAS. Zum anderen besteht ein hoher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils der fehlenden Fragebogen: So fehlten bereits zu Stu-</i></p>	<p>Die Darstellungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>dienbeginn 9 (6,5 %, Ibrutinib) vs. 21 (14,9 %, Temsirolimus) ausgefüllte Fragebogen. Kaplan-Meier-Kurven, mit denen die Auswertung gegebenenfalls genauer bewertbar wäre, liegen nicht vor.“</p> <p>Anmerkung: Für die Responderanalysen zur VAS des EQ-5D-5L werden an dieser Stelle Kaplan-Meier-Kurven durch Janssen nachgereicht (2).</p> <div data-bbox="273 861 1160 1181"> <p>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-5L (VAS, MCID 7), Gesamtpopulation</p> <p>Im Studienverlauf zeigen sowohl die Kurven der Gesamtpopulation als auch der Subpopulation <math>\geq 3</math> Vortherapien einen weitestgehend parallelen Verlauf.</p> </div>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>So zeigten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms bereits zu einem frühen Zeitpunkt bei einer MCID von 7 häufiger einer Verbesserung in der VAS des EQ-5D als Teilnehmer des Temsirolimus-Arms. Diese Verteilung blieb über den Studienverlauf und bei zu Grunde legen einer MID von 10 konstant (2).</p> <p>Auch bei der Verschlechterung zeigte sich ein über den Studienverlauf konstanter Verlauf der Kurven. Teilnehmer des Temsirolimus-Arms zeigten häufiger eine klinisch relevante Verschlechterung als Teilnehmer des Ibrutinib-Arms. Auch hier blieb der Verlauf über die Zeit konstant.</p> <div data-bbox="273 938 1146 1241" style="text-align: center;"> <p>Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-5L (VAS, MCID 7), Subpopulation <math>\geq 3</math> Vortherapien</p> </div>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
	Für die Subpopulation $\geq 3$ Vortherapien war der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zur VAS des EQ-5D-5L mit dem der Gesamtpopulation vergleichbar.	
Bewertungs- mo- dul II, S. II.48	<p><b>Fehlende Responderanalysen FACT-Lym</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Bewertung, dass dem Vorgehen von Janssen-Cilag aufgrund inkonsistenter Darstellung des FACT-Lym nicht gefolgt würde, da:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>„Der Bereich von 3 bis 5 für eine validierte MID gilt nur für die Subskala FACT-LymS“</i></li> <li>2. <i>„Die ausschließliche Betrachtung der höheren Responseschwelle von 5 muss nicht zwangsläufig eine konservativere Schätzung darstellen. Den Ausführungen des pU ist keine Begründung für seine Annahme zu entnehmen. Somit ist es nicht adäquat, für die Auswertung der FACT-LymS nur die Obergrenze der genannten Spanne heranzuziehen.“</i></li> <li>3. <i>„Der pU begründet weder argumentativ noch mit wissenschaftlicher Literatur, warum er den Schwellenwert von 5 auch für den FACT-Lym und den TOI heranzieht.“</i></li> <li>4. <i>„...legt der pU für den FACT-G keinerlei Analysen vor. Hier sei darauf hingewiesen, dass hierfür ein Bereich für eine validierte MID von 5 bis 7 angegeben wird.“</i></li> </ol>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Anmerkung</p> <p>Der FACT-Lym ist ein validiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt umfasst der FACT-Lym 42 Items, die jeweils aus 5-stufigen Likert-Skalen bestehen. Alle Items werden in einem Gesamtscore zusammengefasst. Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Janssen-Cilag argumentiert, dass Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus durch die Vorlage der angeforderten Analysen weiterhin einen Vorteil in der Endpunktkategorie Lebensqualität auf Basis der Ergebnisse des FACT-Lym aufzeigt.</p> <p><b>Kritikpunkt 1-3: Responderanalysen FACT-LymS</b></p> <p>Aus Ermangelung validierter MID´s für den FACT-TOI und den FACT-Lym-Gesamtscore wurde im Dossier zur Herleitung des Zusatznutzens die für den FACT-LymS validierte MID von 5 Punkten herangezogen.</p> <p>Zur weiteren Interpretation können die MMRM-Analysen herangezogen werden. Grundsätzlich zeigen die MMRM-Analysen für den FACT-Lym-Gesamtscore in der Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien mit einer Relevanzschwelle von 0,2 gemessen über die SMD, dass ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus mit statistisch signifi-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>kantem und klinisch relevantem Effekt vorliegt [Mean Diff: 12,51 (SE: 2,22), 95 %-KI (8,11;16,91); p &lt; 0,0001; SMD: 1,08, 95 %-KI (0,637; 1,523)] (siehe Tabelle 3). Ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Ibrutinib im Endpunkt FACT-TOI [Mean Diff: 9,21, 95 %-KI (6,634; 11,794); p &lt; 0,0001; SMD: 0,812, 95 %-KI (0,549; 1,075)] (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 23: Ergebnisse zum FACT-Lym TOI und <i>Total Score</i>, mittlere Veränderung zur <i>Baseline</i>, RCT MCL3001</p> <table border="1" data-bbox="275 852 1155 1329"> <thead> <tr> <th>FACT-Lym</th> <th>N<sup>a</sup> (ITT)</th> <th>n<sup>b</sup></th> <th>Wert zur <i>Baseline</i> MW (±STD)</th> <th>Veränderung zur <i>Baseline</i><sup>a</sup> LS Mean SE</th> <th>mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i>; (95 %-KI); p-Wert<sup>c</sup></th> <th>Stand. mittl. Differenz<sup>d</sup> (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>MCL3001, FACT-Lym Trial Outcome Index</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Gesamtpopulation</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>139</td> <td>123</td> <td>87,919 (15,840)</td> <td>4,517 0,922</td> <td rowspan="2">9,214 (6,634; 11,794); &lt; 0,0001</td> <td rowspan="2">0,812 (0,549; 1,075)</td> </tr> <tr> <td>Temsirolimus</td> <td>141</td> <td>117</td> <td>79,325 (18,268)</td> <td>-4,697 1,150</td> </tr> </tbody> </table>	FACT-Lym	N <sup>a</sup> (ITT)	n <sup>b</sup>	Wert zur <i>Baseline</i> MW (±STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> <sup>a</sup> LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	Stand. mittl. Differenz <sup>d</sup> (95 %-KI)	<b>MCL3001, FACT-Lym Trial Outcome Index</b>							<b>Gesamtpopulation</b>							Ibrutinib	139	123	87,919 (15,840)	4,517 0,922	9,214 (6,634; 11,794); < 0,0001	0,812 (0,549; 1,075)	Temsirolimus	141	117	79,325 (18,268)	-4,697 1,150	
FACT-Lym	N <sup>a</sup> (ITT)	n <sup>b</sup>	Wert zur <i>Baseline</i> MW (±STD)	Veränderung zur <i>Baseline</i> <sup>a</sup> LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur <i>Baseline</i> ; (95 %-KI); p-Wert <sup>c</sup>	Stand. mittl. Differenz <sup>d</sup> (95 %-KI)																													
<b>MCL3001, FACT-Lym Trial Outcome Index</b>																																			
<b>Gesamtpopulation</b>																																			
Ibrutinib	139	123	87,919 (15,840)	4,517 0,922	9,214 (6,634; 11,794); < 0,0001	0,812 (0,549; 1,075)																													
Temsirolimus	141	117	79,325 (18,268)	-4,697 1,150																															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>						
	<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>						
	Ibrutinib	54	45	90,200 (15,575)	5,998 1,259	10,873 (7,196; 14,549); < 0,0001	1,124 (0,679; 1,569)
	Temsirolimus	56	45	79,200 (15,920)	-4,784 1,611		
	<b>MCL3001, FACT-Lym Total Score</b>						
	<b>Gesamtpopulation</b>						
	Ibrutinib	139	123	128,95 (20,794)	5,126 1,165	10,442 (7,181; 13,704); < 0,0001	0,727 (0,466; 0,989)
	Temsirolimus	141	117	117,68 (22,956)	-5,317 1,457		
	<b>Subpopulation ≥ 3 Vortherapien</b>						
	Ibrutinib	54	45	133,06 (19,370)	6,707 1,502	12,508 (8,109; 16,907); < 0,0001	1,080 (0,637; 1,523)
	Temsirolimus	56	45	116,76 (20,785)	-5,801 1,933		
	a: Anzahl Studienteilnehmer ITT-Population b: Studienteilnehmer mit post- <i>Baseline</i> -Wert c: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. d: Dargestellt anhand von Hedges' g						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Zusätzlich wurde eine ergänzende Sensitivitätsbetrachtung auf Basis der MID 3 für die Endpunkte FACT-LymS, FACT-TOI und FACT-Lym-Gesamtscore durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen konsistente Effekte zur Analyse mit der MID von 5 Punkten. Somit zeigt sich auch für die MID von 3 Punkten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ibrutinib sowohl für die gesamte Studienpopulation, als auch für die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien im Vergleich zu Temsirolimus (vergleiche Tabelle 6, Referenz (2)). Lediglich für den FACT-TOI, ermittelt in der Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 3</math> Vortherapien, zeigt sich im Gegensatz zu den Ergebnissen bei einer MID von 5 kein statistisch signifikanter Effekt für die Zeit zur Verbesserung und Verschlechterung bei einer MID von 3.</p> <p><b>Kritikpunkt 4: fehlende Responderanalyse FACT-G</b></p> <p>Der FACT-General (FACT-G) setzt sich zusammen aus vier generischen Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden. Analog zur Darstellung der Endpunkte zum FACT-Lym im Dossier wurden die entsprechenden Responderanalysen für den FACT-G mit den validierten MID von 5 Punkten und 7 Punkten berechnet (5). Für beide MID werden in der Stellungnahme Ergebnisse präsentiert, so dass nun für den FACT-G die für die</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>anderen Skalen angeführten Kritikpunkte des IQWiG adressiert werden.</p> <p>Tabelle 24: Ergebnisse zum FACT-G, MCID 5 und 7, RCT MCL3001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MCL3001</th> <th colspan="2">Ibrutinib</th> <th colspan="2">Temsirolimus</th> <th>Ibrutinib vs. Temsirolimus</th> </tr> <tr> <th>Lebensqualität</th> <th>N</th> <th>Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)</th> <th>N</th> <th>Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)</th> <th>OR/RR/RD/HR (95 %-KI)<sup>a</sup>; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verbesserung<sup>b</sup> MID 5 Punkte</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>139</td> <td>12 (k. A.) 74 (53,2)</td> <td>141</td> <td>51 (k. A.) 46 (32,6)</td> <td>OR: 2,35 [1,45; 3,82]; 0,0005 RR: 1,63 [1,23;2,17]; k. A. RD: 0,21 [0,09; 0,32]; 0,0004 HR: 1,57 [1,08; 2,28]; <b>0,0173</b></td> </tr> </tbody> </table>	MCL3001	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus	Lebensqualität	N	Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)	N	Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)	OR/RR/RD/HR (95 %-KI) <sup>a</sup> ; p-Wert	<b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verbesserung<sup>b</sup> MID 5 Punkte</b>						Gesamtpopulation	139	12 (k. A.) 74 (53,2)	141	51 (k. A.) 46 (32,6)	OR: 2,35 [1,45; 3,82]; 0,0005 RR: 1,63 [1,23;2,17]; k. A. RD: 0,21 [0,09; 0,32]; 0,0004 HR: 1,57 [1,08; 2,28]; <b>0,0173</b>	
MCL3001	Ibrutinib		Temsirolimus		Ibrutinib vs. Temsirolimus																					
Lebensqualität	N	Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)	N	Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI) n (%)	OR/RR/RD/HR (95 %-KI) <sup>a</sup> ; p-Wert																					
<b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verbesserung<sup>b</sup> MID 5 Punkte</b>																										
Gesamtpopulation	139	12 (k. A.) 74 (53,2)	141	51 (k. A.) 46 (32,6)	OR: 2,35 [1,45; 3,82]; 0,0005 RR: 1,63 [1,23;2,17]; k. A. RD: 0,21 [0,09; 0,32]; 0,0004 HR: 1,57 [1,08; 2,28]; <b>0,0173</b>																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
	<b>Subpopulation</b> <b>≥ 3 Vortherapien</b>	54	12 (k. A.) 27 (50)	56	51 (k. A.) 15 (26,8)	OR: 2,73 [1,23; 6,06]; 0,0133 RR: 1,87 [1,12; 3,10]; 0,0181 RD: 0,23 [0,06; 0,41]; 0,0100 HR: 1,76 [0,93; 3,33]; 0,0843
<b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verbesserung<sup>b</sup>            MID 7 Punkte</b>						
<b>Gesamtpopulation</b>	139	18 [k. A.] 64 (46,0)	141	54 [k. A.] 40 (28,4)	OR: 2,15 [1,31; 3,54]; 0,0024 RR: 1,62 [1,18; 2,23]; 0,0029 RD: 0,18 [0,07; 0,29]; 0,0019 HR: 1,49 [1,00; 2,22]; 0,0513	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>					
	<b>Subpopulation</b> ≥ 3 Vortherapien	54	15. [k. A.] 24 (44,4)	56	k. A. [k. A.] 12 (21,4)	OR: 2,93 [1,27; 6,75]; 0,0114 RR: 2,07 [1,16; 3,72]; 0,0144 RD: 0,23 [0,06; 0,40]; 0,0082 HR: 2,02 [1,00; 4,06]; <b>0,0485</b>
	<b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verschlechterung<sup>b</sup> MID 5 Punkte</b>					
	<b>Gesamtpopulation</b>	139	15 [k. A.] 72 (51,8)	141	6,3 [k. A.] 87 (61,7)	OR: 0,67 [0,42; 1,07]; 0,0950 RR: 0,84 [0,68; 1,03]; 0,1167 RD: -0,1 [-0,22;0,02]; 0,0928 HR: 0,53 [0,39; 0,74]; <b>0,0001</b>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>					
	<b>Subpopulation</b>	54	24 [k. A.] 23 (42,6)	56	6,1 [k. A.] 31 (55,4)	OR: 0,60 [0,28; 1,27]; 0,1819 RR: 0,77 [0,52; 1,14]; 0,1892 RD: -0,13 [-0,31; 0,06]; 0,1770 HR: 0,39 [0,22; 0,69]; <b>0,0011</b>
	<b>Lebensqualität (FACT-G) Zeit bis zur Verschlechterung<sup>b</sup> MID 7 Punkte</b>					
	<b>Gesamt- population</b>	139	30 [k. A.] 65 (46,8)	141	9,1 [k. A.] 80 (56,7)	OR: 0,67 [0,42; 1,07]; 0,0954 RR: 0,82 [0,66; 1,04]; 0,1198 RD: -0,1 [-0,22; 0,02]; 0,0933 HR: 0,54 [0,38; 0,75]; <b>0,0003</b>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
	Subpopulation ≥ 3 Vortherapien	54	39 [k. A.] 21 (38,9)	56	9,1 [k. A.] 28 (50,0)	OR: 0,64 [0,30;1,36]; 0,2422 RR: 0,78 [0,51;1,19]; 0,2565 RD: -0,11 [-0,30;0,07]; 0,2380 HR: 0,42 [0,23;0,75]; <b>0,0035</b>
<p>a: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard Modell mit den zur Randomisierung verwendeten</p> <p>b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung des Scores um mindestens 5 bzw. 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>minimally important difference</i>; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>						
<p>Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der Responderanalysen für die validierten MID 5 und 7 für den FACT-G. Für die Zeit bis zur Verbesserung können Effekte gezeigt werden, die numerisch und teilweise statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib ausfallen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigen alle Analysen signifikante Hazard Ratios zugunsten von Ibrutinib. Diese positiven Effekte zeigen sich sowohl in der gesamten Studienpopulation, als auch in der Teilpopulation der Patienten mit ≥ 3 Vortherapien [gesamte Studi-</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>enpopulation MID 5: HR 0,53 (0,39; 0,74); p = 0,0001; MID 7: HR 0,54 (0,38; 0,75); p = 0,0003; Teilpopulation <math>\geq 3</math> Vortherapien MID 5: HR 0,39 [0,22;0,69]; p = 0,0011; MID 7: HR 0,42 (0,23; 0,75); p = 0,0035].</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit durch die Ergebnisse bei der Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die signifikanten (Responder)-Analysen zum FACT-Lym sind im Bereich Gesundheitsbezogene Lebensqualität anzuerkennen.</b></p> <p><b>Zusätzlich sind die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 3 Punkten für die Endpunkte FACT-LymS, FACT-TOI und FACT-Gesamtscore, die konsistent zu den Ergebnissen der Analyse mit einer MID von 5 Punkten (im Dossier bereits berichtet), anzuerkennen. Zudem zeigen die Analysen für den Endpunkt FACT-G einen Vorteil für Ibrutinib im Vergleich zur Temsirolimus mit statistisch signifikantem Effekt jeweils für die validierten MID von 5 und 7 Punkten für Zeit bis zur Verschlechterung.</b></p> <p><b>In Hinblick auf diese Ergebnisse sollte der FACT-Lym bei der Herleitung des Zusatznutzens grundsätzlich berücksichtigt</b></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens sind nur die Analysen relevant, die auf Grundlage eines validierten Schwellenwerts einen signifikanten Unterschied gezeigt haben. Für die Subskala FACT-G sind die Schwellenwerte 5 und 7 Skalenpunkte hinreichend validiert; für die Subskala FACT-LymS die Schwellenwerte 3 und 5 Skalenpunkte. Für die übrigen Subskalen wurden keine Analysen unter Berücksichtigung validierter Relevanzschwellen vorgelegt.</p> <p>Für die Lymphom-Subskala FACT-LymS ist die Zeit bis zur Verbesserung unter Behandlung mit Ibrutinib jeweils für den unteren und oberen Schwellenwert statistisch signifikant verkürzt und die Zeit bis zur Verschlechterung für beide Schwellenwerte statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib verlängert. Eine Verbesserung um 5 Punkte trat im Median um 50,3 Wochen früher auf (HR: 2,19 [95%-KI: 1,52; 3,14], p &lt; 0,001); eine Verbesserung um 3 Punkte im Median 8,7 Wochen früher (HR: 1,65 [95%-KI: 1,20; 2,28], p = 0,002). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 3 Skalenpunkte unterschied sich um 72,9 Wochen zugunsten von Ibrutinib (HR 0,30</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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)
	<b>werden. Damit leitet sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität für Ibrutinib ab.</b>	[95%-KI: 0,20; 0,43], $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 5 Skalenpunkte betrug für Temsirolimus 9,7 Wochen und wurde für Ibrutinib nicht erreicht (HR 0,27 [95%-KI: 0,18; 0,41], $p < 0,001$ ).
Bewertungs- mo- dul II, S. II.49	<p><b>UE von besonderem Interesse:</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG argumentiert in der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Der pU präsentiert unter „UE von besonderem Interesse“ die Folgenden: schwere Blutung, intrakranielle Blutung, weitere maligne Erkrankungen. Die Auswahl dieser UE wird vom pU nicht begründet.“</i></p> <p>Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse sind Nebenwirkungen definiert, welche spezifisch für das Prüfmedikament von wissenschaftlicher oder medizinischer Bedeutung sind und für welche eine durchgehende Überwachung und schnelle Kommunikation bei Eintreten gewährleistet werden soll (6). Für Ibrutinib sind sowohl im Studienprotokoll der Studie PCI-32765MCL3001 als auch im <i>Risk Management Plan</i> für Ibrutinib schwerwiegende Blutung (<i>Major Hemorrhage</i>) und intrakranielle Blutung (<i>Intracranial Hemorrhage</i>) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert (siehe Modul 5, Herstellerdossier) und entsprechend von Janssen im Dossier dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MCL

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>Hinsichtlich der Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Dossier S. 162, Tabelle 4-51).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Als Begründung für die Selektion der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ist die Definition der oben genannten Ereignisse in Protokoll und <i>Risk Management Plan</i> ausreichend. Aus diesem Grund ist eine vollständige Darstellung produktspezifischer UE gewährleistet.</b></p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen I. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte - Nr. 386. 2016.
2. Janssen-Cilag GmbH. MCL3001 Nachberechnungen für Stellungnahme. 2016.
3. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
4. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359(13):1343-56.
5. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.
6. European Medicines Agency. ICH Topic E2F Development Safety Update Report - Note For Guidance on Development Safety Update Report. 2008 Contract No.: EMEA/CHMP/ICH/309348/2008

### 5.1.3 Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH zu dem Anwendungsgebiet Morbus Waldenström (MW)

Datum	23.Mai 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström im Überblick</b></p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.05.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Die Janssen-Cilag GmbH ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel IMBRUVICA® direkt betroffen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des IQWiG beim Morbus Waldenström (MW). Die Stellungnahmen zur Bewertung von Ibrutinib im Mantelzelllymphom (MCL) und in der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) finden sich in separaten Dokumenten.</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung der Patienten mit Morbus Waldenström sind limitiert und mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Bisher existierende Therapieverfahren weisen eine nicht zufriedenstellende Wirksamkeit sowie patientenrelevante Nebenwirkungen auf. Insgesamt ergibt sich der therapeutische Bedarf an weiteren Substanzen aus der begrenzten Anzahl explizit für Morbus Waldenström zugelassener Medikamente und aus der mangelnden Wirksamkeit der vorhandenen therapeutischen Optionen sowie durch die mit einer Chemotherapie assoziierten Akut- und Langzeittoxizität.</p> <p>Ibrutinib ist der <b>erste</b> für die Versorgung von Morbus Waldenström-Patienten verfügbare <b>Vertreter von Inhibitoren der Bruton-</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Tyrosinkinase.</b> Als oral verfügbares kleines Molekül mit <b>spezifischer Wirkung</b> auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisher genutzten Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern. Durch die <b>orale Applikation</b> als Monotherapie entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder Krankenhausbesuche.</p> <p>Der vielversprechende innovative Wirkmechanismus von Ibrutinib stellt eine bedeutsame Therapieoption in der Behandlung des Morbus Waldenströms dar.</p> <p>Entsprechend der im Nutzendossier dargelegten Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1118 <b>überleben 95 % der mit Ibrutinib behandelten Patienten</b> 18 Monate. Auf eine Therapie mit Ibrutinib <b>sprachen bis zu 90 %</b> der Patienten an. Zudem konnte bei fast allen Patienten mit Splenomegalie ein <b>Rückgang der Splenomegalie</b> festgestellt werden, was eine Reduktion der Krankheitslast bedeutet. Diese positiven Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität gehen mit einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher.</p> <p>Aufgrund der sehr begrenzten zugelassenen Therapieoptionen beim Morbus Waldenström stellt eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen schon einen Zusatznutzen dar.</p> <p><b><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></b></p> <p>Janssen-Cilag wird in der vorliegenden Stellungnahme auf die vom IQWiG hervorgebrachte Kritik hinsichtlich der aus dem Chart Review dargelegten Daten und Überlebenskurven eingehen und eine neue Kaplan-Meier-Kurven präsentieren, die sowohl das gesamte europäische Patientenkollektiv einschließt und die von der zVT „patientenindividuelle</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie“ umfassten Wirkstoffe abdeckt.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. III.8/ 199  S. III.9/ 200	<p><b><u>IQWiG Zitat:</u></b></p> <p><i>[...]Zwischen dem Foliensatz, dem Zusatzdokument und Modul 4 C liegen mehrere Diskrepanzen vor, die sich nicht aufklären lassen, wie beispielsweise zu den Patientenzahlen: Während aus dem Foliensatz die Patientenzahl <math>n = 454</math> hervorgeht, beträgt sie in den Überlebenszeitanalysen <math>n = 630</math>. Die Anzahl der entsprechenden Patienten aus Deutschland beträgt jeweils <math>n = 66</math> und <math>n = 74</math>. In Modul 4 C des Dossiers werden für die Angaben zur Art und Anzahl der Vortherapien allerdings nur 40 Patienten aus Deutschland aufgeführt. Aus den vom pU gelieferten Unterlagen lässt sich zudem die Methodik der Analysen nicht genau nachvollziehen. So bleibt unklar, ob eine Adjustierung für Prognosefaktoren vorgenommen wurde und wenn ja für welche. Zudem ist, auch aufgrund der diskrepanten Angaben zwischen den einzelnen Dokumenten, unklar, welche Behandlungen die Patienten genau erhalten haben und damit auch, ob diese überhaupt der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Schließlich zieht der pU aus der Krankenaktenanalyse ausschließlich Daten aus Deutschland heran, obwohl diese europaweit durchgeführt wurde. Dies ist im vorliegenden Fall nicht sinnvoll, da die Ibrutinib-Studie 1118E gar nicht in Deutschland, sondern in den USA durchgeführt wurde. Wenn eine Beschränkung der Daten auf Deutschland inhaltlich zwingend erforderlich wäre (z. B. wegen unterschiedlicher Basisrisiken, Versor-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

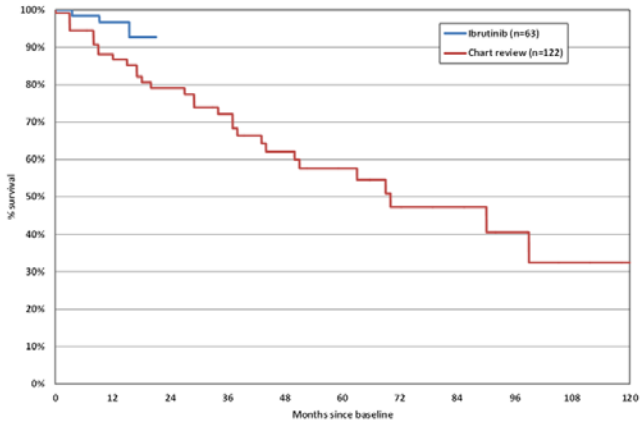
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.III.1 2	<p><i>gungspfade etc.), dann wäre auch die Ibrutinib-Studie des pU für den historischen Vergleich ungeeignet und hätte von ihm konsequenterweise ausgeschlossen werden müssen.</i></p> <p><i>Es ist zwar richtig, dass Rituximab und Doxorubicin nicht zur Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen sind. Der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU auf Chlorambucil und R-FCM als einzige Optionen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird aber nicht gefolgt. So ist zum Beispiel Bendamustin explizit als Monotherapie für Patienten mit indolentem NHL mit einer Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie zugelassen [9]. Cyclophosphamid ist für NHL in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie zugelassen [13].</i></p> <p><b><u>Anmerkung:</u></b> Entsprechend der vom IQWiG hervorgebrachten Kritik wird in der vorliegenden Stellungnahme eine neue Überlebenskurve dargestellt, die das gesamte in das Chart Review eingeschlossene europäische Patientenkollektiv umfasst, das entsprechend eine Therapie mit den von der zVT umfassten Wirkstoffen behandelt worden ist und damit eine patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT erhalten hat.</p>	<p>Ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden Ergebnissen aus einer europaweit durchgeführten Online-Befragung von Behandlungszentren gegenübergestellt, aus denen der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse deutscher Zentren extrahierte. Eine adäquate Begründung für den Ausschluss der Ergebnisse aus den übrigen europäischen Zentren sowie für die Nichtbeachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vor-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

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>Entsprechend der oben dargelegten zVT-Argumentation sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid sowie laut Off-Label Richtlinie des G-BA die Kombinationstherapie R-FCM zu berücksichtigen.</p> <p>Da keiner der in das Chart Review eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit R-FCM erhalten hat, jedoch FCR als Kombinationstherapie eingesetzt worden ist, wird diese Wirkstoffkombination stellvertretend für eine Behandlung mit R-FCM dargestellt.</p> <p>Ebenfalls wird eine separate Kurve nur mit den Wirkstoffen Chlorambucil, Bendamustin und Cyclophosphamid präsentiert.</p> <p>Da keine US-amerikanischen Zentren bzw. Patienten in das Chart Review eingeschlossen worden sind, können nur europaspezifische Auswertungsergebnisse präsentiert und der Studienergebnisse gegenübergestellt werden. Da die Charakteristika der in das Chart Review eingeschlossenen Patienten jedoch mit denen der Studienpopulation vergleichbar sind, ist der Vergleich als valide anzusehen.</p>	<p>gebracht. Die Krankenaktenstudie wurde darüber hinaus nicht durch eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sondern wurde selektiv vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. Ob der vorgelegte historische Vergleich die best-verfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström darstellt, ist somit unklar. Des Weiteren gibt es hinsichtlich der angewandten Methodik und der herangezogenen Werte mehrere Diskrepanzen und Widersprüche zwischen den vorgelegten Analysen und den zitierten Quellen.</p> <p>Aufgrund der genannten Mängel kann der historische Vergleich nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden. Selbst wenn der Vergleich berücksichtigt werden könnte, liegt bei Betrachtung der gesamteuropäischen Ergebnisse kein signifikanter Vorteil von Ibrutinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Auch gegenüber den Vergleichswerten aus deutschen Behandlungszentren ist der Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Vielzahl an berücksichtigten Vergleichstherapien nicht derart groß, dass von einem Effekt ausgegangen werden kann, der nicht allein aufgrund von Verzerrungen und Zufallsbefunden zustande kommen konnte.</p>



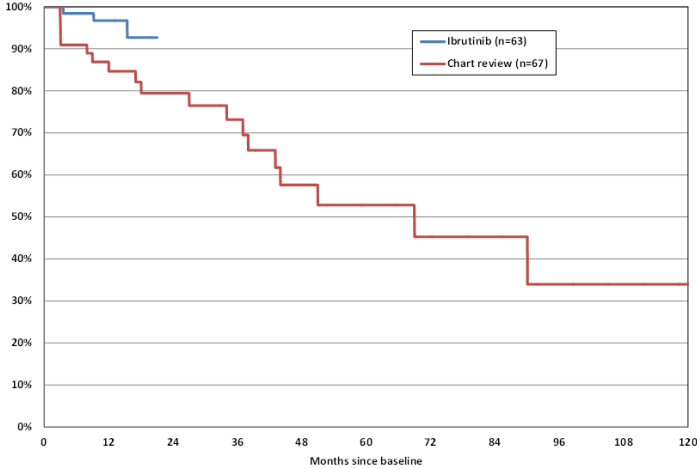
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Overall survival : Ibrutinib versus Chart review</b> LogRank test : <math>p=0.0482</math> / Wilcoxon test : 0.061 Ibrutinib vs Physician's choice : HR= 0.31 [0.09;1.06] <small>Chartreview : only including patients initiated on Cyclophosphamide (n=15), FCR (n=55), Chlorambucil (n=47), Bendamustin (n=5)</small></p>  <p><b>Abbildung 14: Überlebenskurve Ibrutinib vs. zVT (inkl. FCR stellvertretend für R-FCM)</b></p> <p>Bei der Betrachtung der gesamten europäischen Patientenpopulation, die mit den von der zVT umfassten Wirkstoffen behandelt worden ist, zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Ibrutinib gegenüber der zVT „patientenindividuelle Therapie“ (inkl. FCR).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kaplan-Meier-Kurve lässt sich entnehmen, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ibrutinib resultiert (Log-rank Test: <math>p = 0,0482</math>; Cox-Regressionsmodell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen: <math>HR = 0,31 [0,09; 1,06]</math>).</p> <p>Nach 24 Monaten lebten über 90 % der Patienten unter Ibrutinib Therapie, während bei einer Behandlung mit der zVT das Überleben auf unter 80% reduziert worden ist.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Overall survival : Ibrutinib versus Chart review</b> LogRank test : p=0.044 /Wilcoxon test : p=0.031 - Ibrutinib vs Physician's choice : HR= 0.28 [0.08;1.05] Chartreview : only including patients initiated on Cyclophosphamide (n=15), Chlorambucil (n=47), Bendamustin (n=5)</p>  <p><b>Abbildung 15: Überlebenskurve Ibrutinib vs. zVT</b></p> <p>Bei Betrachtung der Überlebenskurve ohne FCR als Vertreter der zVT zeigen sich sowohl nach Log-rank als auch Cox-Regressionsmodell statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib. Log-rank test : p=0.044 /Wilcoxon test : p=0.031 -</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

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>Ibrutinib vs Physician's choice : HR= 0.28 [0.08;1.05]</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Ibrutinib zeigt auch unter Berücksichtigung der vom IQWiG akzeptierten Wirkstoffe als Vertreter der zVT sowie Einschluss der gesamten europäischen Patientenpopulation einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Ibrutinib gegenüber der zVT „patientenindividuelle Therapie“.</b></p>	
<p>IQWiG Bewertungs- mo- dul III, S. III.3 6, Z. 24</p>	<p><b>Chart Review</b></p> <p><b>Zitat IQWiG:</b></p> <p><i>„Der vom pU vorgelegte historische Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da er zum einen auf einer selektiven Datenauswahl beruht und die selektiv ausgewählten Daten zum anderen auch nicht valide sind. Dies ist insbesondere wie folgt begründet:</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Der pU betrachtet selektiv nur den Endpunkt Gesamtüberleben, nicht jedoch weitere patientenrelevante Endpunkte wie z. B. un-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

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><i>erwünschte Ereignisse, Symptome oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität.“</i></p> <p>Anmerkung: Aufgrund der Methodik in Form einer retrospektiven Erhebung von Patientenakten aus 72 Behandlungszentren in zehn unterschiedlichen europäischen Ländern ist einzig für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> eine valide Aussage möglich. Eine retrospektive Erhebung anderer Endpunkte, wie z. B. <i>Nebenwirkungen, Symptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> wäre in vollständigem Umfang aufgrund des Studiendesigns nicht in einer aussagefähigen Qualität möglich. Daten zu Symptomen wurden zwar zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert, jedoch nicht im weiteren Verlauf der Therapie erfasst. Ein Bezug auf die jeweilige Therapie der eingeschlossenen Patienten ist für diese Endpunkte nicht möglich.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind auch in Abwesenheit anderer Endpunkte, die nicht im Einflussbereich des pharmazeutischen Unternehmers liegen, anzuerkennen.</b></p>	<p>Ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden Ergebnissen aus einer europaweit durchgeführten Online-Befragung von Behandlungszentren gegenübergestellt, aus denen der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse deutscher Zentren extrahierte. Eine adäquate Begründung für den Ausschluss der Ergebnisse aus den übrigen europäischen Zentren sowie für die Nichtbetrachtung weiterer patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vorgebracht. Die Krankenaktenstudie wurde darüber hinaus nicht durch eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sondern wurde selektiv vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. Ob der vorgelegte historische Vergleich die best-verfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström darstellt, ist somit unklar. Des Weiteren gibt es hinsichtlich der angewandten Methodik und der herangezogenen Werte mehrere Diskrepanzen und Widersprüche zwischen den vorgelegten Analysen und den zitierten Quellen.</p> <p>Aufgrund der genannten Mängel kann der historische Vergleich nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wer-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH, Stellungnahme zu MW

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)
		den. Selbst wenn der Vergleich berücksichtigt werden könnte, liegt bei Betrachtung der gesamteuropäischen Ergebnisse kein signifikanter Vorteil von Ibrutinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Auch gegenüber den Vergleichswerten aus deutschen Behandlungszentren ist der Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Vielzahl an berücksichtigten Vergleichstherapien nicht derart groß, dass von einem Effekt ausgegangen werden kann, der nicht allein aufgrund von Verzerrungen und Zufallsbefunden zustande kommen konnte.

## **Literaturverzeichnis**

keine Literatur

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib, Nr. 386, A16-04, Version 1.0, Stand: 28. April 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist mit einer Inzidenz von etwa vier pro 100.000 die häufigste Form der Leukämien bei Erwachsenen in der westlichen Welt (1). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren und nur weniger als 10 % der Erkrankten sind jünger als 55 Jahre (1). Laut Robert Koch-Institut (RKI) sind in Deutschland im Jahr 2012 etwa 12.640 Personen mit Leukämien diagnostiziert worden und mehr als ein Drittel davon waren Patienten mit CLL (2).</p> <p>Die Stadieneinteilung der CLL erfolgt nach Binet vor allem anhand der Untersuchung des peripheren Blutbildes (Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl) und der körperlichen Untersuchung (Anzahl vergrößerter Lymphknotenregionen) (3). Je nach Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit 11,5 Jahre (Stadium A), acht Jahre (Stadium B) und sechseinhalb Jahre (Stadium C) (4). Als prognostisch ungünstige (molekular-) genetische Faktoren gelten u. a. die 17p13-Deletion (17p-Deletion), die TP53-Mutation, die 11q-Deletion und unmutierte IGHV-Gene („immunoglobulin heavy chain variable region gene“). Patienten mit diesen genetischen Aberrationen zeigen eine geringere Ansprechrate sowie ein kürzeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach einer Chemotherapie (4).</p> <p>Bei der Auswahl der Erstlinientherapie von CLL werden der Allgemeinzustand, die Komorbidität, (molekular-) genetische Faktoren und das Alter des Patienten berücksichtigt. Die Zweitlinientherapie nach einem Progress der Erkrankung orientiert sich zusätzlich an der Art der primären Therapie und der Remissionsdauer (3).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sehen bei jungen symptomatischen Patien-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten ohne genetische Aberrationen als erste Wahl bei gutem Allgemeinzustand Fludarabin mit Cyclophosphamid und Rituximab vor. Bei älteren Patienten wird die Kombination Bendamustin und Rituximab bevorzugt. Beim Vorliegen relevanter Komorbiditäten stellt die Kombination von Chlorambucil mit Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab den Standard dar (3;4). Bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation sollen Ibrutinib oder Idelalisib mit Rituximab eingesetzt werden (4). Die DGHO-Empfehlungen benennen auch Alemtuzumab als mögliche Therapie für letztere (3;5).</p> <p>Neben den o. g. genetischen Aberrationen gelten Refraktärität auf eine Erstlinienbehandlung sowie eine kurze Remission (&lt; 2 Jahre) als negative prognostische Faktoren (4). Die mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt bei solchen Patienten ca. 1–2 Jahre ab Beginn der Rezidiv-Therapie (4). Für diese Patienten empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO) eine Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib und Rituximab oder Alemtuzumab sowie bei einem kurativen Therapieansatz eine darauffolgende allogene Stammzelltransplantation (3). Bei Spätrezidiven nach einer Remissionsdauer von länger als 2–3 Jahren werden – soweit es sich nicht um gebrechliche Patienten handelt, für die die Best Supportive Care (BSC) empfohlen wird – eine Wiederholung der Primärtherapie, Ibrutinib, Idelalisib und Rituximab oder andere Chemoimmuntherapien empfohlen. Für letztere sind die Kombinationen Bendamustin mit Rituximab, Bendamustin mit Ofatumumab, Chlorambucil mit Ofatumumab oder mit Obinutuzumab oder mit Rituximab explizit genannt (3).</p> <p>Gemäß den aktuellen ESMO-Empfehlungen finden sich ähnliche Therapievorschläge für die Zweitlinientherapie, indem für bestimmte Patienten zusätzlich die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Ritu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ximab, dagegen nicht die Substanzen Ofatumumab oder Obinutuzumab empfohlen werden (4).</p> <p>Ibrutinib ist ein oral einzunehmender kleinmolekularer selektiver Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK), der gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (BCR) unterbricht. Die meisten B-Zell-Malignome, u. a. auch die CLL, exprimieren auf ihrer Membranoberfläche den BCR. Die Signalübertragung über den BCR stellt einen wichtigen Mechanismus für die Migration, die Chemotaxis und die Adhäsion der malignen B-Zellen dar, so dass durch Ibrutinib ihre Proliferation und Überleben gehemmt werden können (6;7).</p> <p>Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom</li><li>• mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind.</li><li>• mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind (6).</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)									
IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.12, Tab. 3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Ibrutinib bewertet werden bei der Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die entweder mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben oder eine 17p-Deletion bzw. eine TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-/Immuntherapie nicht geeignet ist. Die Gruppe der vorbehandelten Patienten wird weiter unterteilt in Patienten, für die eine Chemotherapie geeignet ist, und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist. Somit ergeben sich folgende Fragestellungen mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT):</p> <table border="1" data-bbox="293 983 1167 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 983 472 1031">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 983 819 1031">Indikation</th> <th data-bbox="819 983 1167 1031">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1031 472 1238">1a</td> <td data-bbox="472 1031 819 1238">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</td> <td data-bbox="819 1031 1167 1238">Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1238 472 1367">1b</td> <td data-bbox="472 1238 819 1367">Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</td> <td data-bbox="819 1238 1167 1367">Idelalisib oder Best Supportive Care</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.	1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder Best Supportive Care	
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1a	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.									
1b	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist	Idelalisib oder Best Supportive Care									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	2	Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist.	Idelalisib oder Best Supportive Care
		<p><u>Fragestellung 1a</u></p> <p>Grundsätzlich kann der Festlegung der ZVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie“ durch den G-BA zugestimmt werden. Allerdings hängt die Wahl der Behandlungsmethode bei rezidivierender oder refraktärer CLL von zahlreichen Faktoren (z. B. Alter, Komorbidität, Vorbehandlung und Ansprechen auf Vorbehandlung, Allgemeinzustand) ab. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine gewisse Präzisierung der ZVT wünschenswert, um die Entscheidung nicht gänzlich der „Maßgabe des Arztes“ zu überlassen.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Es stellt sich die Frage, für welche Patienten eine Chemotherapie angezeigt ist und für welche nicht. Für Patienten, für die keinerlei Chemotherapie mehr infrage kommt (z. B. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand), ist BSC sicherlich die adäquate ZVT. Ob Idelalisib eine Option für solche Patienten ist, kann bezweifelt werden, unter anderem da derzeit Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Idelalisib (erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle) durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) un-</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist, wurde neben Idelalisib in Kombination mit Rituximab auch Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie be-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>tersucht werden (8).</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Es wird nicht ausgeführt, wie Patienten definiert sind „für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet“ ist. Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist BSC die adäquate ZVT. Allerdings wird in der Praxis auch bei ECOG-3-Patienten meist ein Versuch mit einer wenig toxischen Chemotherapie oder einem monoklonalen CD20-Antikörper gemacht. Für Idelalisib gelten die gleichen, oben dargestellten Bedenken. Im Zuge des o. g. Europäischen Verfahrens wurde kürzlich die Zulassung zur (Initiierung einer) Erstlinienbehandlung dieser Patienten zurückgezogen (8;9). Zum Zeitpunkt des Beginns des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens bestand die Zulassung allerdings noch.</p> <p>Insgesamt erscheinen die Festlegungen der ZVT durch den G-BA für die drei Subgruppen der Anwendungsgebiete zwar nachvollziehbar. Es stellt sich aber die Frage der konkreten Operationalisierung, z. B. von Chemo-/Immuntherapie geeignet/ ungeeignet und ob die vorgegebene ZVT tatsächlich alle Optionen umfasst.</p>	<p>stimmt. Grundsätzlich ist Idelalisib zwar ein zugelassener Wirkstoff im Anwendungsgebiet, der auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird, der G-BA bewertete Idelalisib allerdings auf Basis von unreifen Studiendaten mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen und befristete den Beschluss. Eine Untersuchung neuer Sicherheitsdaten zu Idelalisib durch die EMA ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht abgeschlossen</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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 data-bbox="145 529 271 638">IQWiG Dossierbewertung, S. I.45 ff.</p> <p data-bbox="145 890 271 999">Dossier pU, Modul 4a, S. 115 ff. Tab. 4-15</p>	<p data-bbox="293 545 651 577"><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p data-bbox="293 596 1160 692">Zur Beantwortung der Fragestellung 1a legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten vor aus den Studien CLL3001, PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101.</p> <p data-bbox="293 711 1160 775">Zur Beantwortung der Fragestellung 1b legt der pU Daten vor aus der Studie PCYC-1112-CA.</p> <p data-bbox="293 794 1160 858">Zur Beantwortung der Fragestellung 1b legt der pU Daten vor aus der Studie PCYC-1112-CA.</p> <p data-bbox="293 877 546 909"><b><u>PCYC-1112-CA (7)</u></b></p> <p data-bbox="293 928 1160 1393">Es handelt sich um eine multizentrische (67 Studienzentren), offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL (small lymphocytic lymphoma), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind. Die Patienten mussten einen ECOG-PS <math>\leq 1</math> aufweisen. Verglichen wurden in zwei Behandlungsarmen Ibrutinib (420 mg/d oral) (n = 195) und Ofatumumab (n = 196). Im Median hatten die Patienten im Ibrutinib-Arm drei vorangehende Therapien erhalten, im Ofatumumab-Arm zwei. Die mediane Zeit seit der letzten Therapie betrug im Ibrutinib-Arm acht Monate, im Ofatumumab-Arm zwölf Monate ((7); Tab. 1). Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zum Krankheitsprogress fortgeführt, Ofatumumab entsprechend dem Behandlungsplan bis Woche 24 gegeben. Ein</p>	<p data-bbox="1189 545 1861 577">Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
Dossier pU, Modul 4a, S. 115 ff, Tab. 4-15	<p>vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie war möglich bei Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bei Beenden der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod der Patienten bzw. bis eine Beobachtung nicht mehr möglich war. Die vorliegenden Daten beziehen sich auf zwei Datenschnitte (06.11.2013; 06.10.2014). Beim ersten handelt es sich um die finale Analyse, beim zweiten um ein Follow-up. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben, Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien (10), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</p> <p><u>CLL3001 (11)</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (133 Studienzentren), doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben. Die Teilnehmer mussten einen ECOG-PS ≤ 1 haben und sie durften keine 17p-Deletion aufweisen. In den beiden Behandlungsarmen wurden Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (n = 289) verglichen mit Placebo + Bendamustin + Rituximab (n = 289). Die Dosierung von Ibrutinib entsprach der Fachinformation (420 mg/d oral). Bendamustin war mit 70 mg/m<sup>2</sup> intravenös an Tag 2 und 3 im ersten Zyklus und an Tag 1 und 2 in Zyklus 2–6 niedriger dosiert als in der Fachinformation empfohlen (Fachin-</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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>Dossier pU, Modul 4a, S. 1040, Tab. 4-235</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 1041, Tab. 4-235</p>	<p>formation: 100 mg/m<sup>2</sup> (12)), die Dosierung von Rituximab erfolgte zulassungskonform (13). Die Behandlung erfolgte bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität(en). Im Placebo-Arm war ein Switch in den Ibrutinib-Arm nach Progress möglich. Primärer Endpunkt war PFS. Sekundäre Endpunkte unter anderem Gesamtmortalität, Gesamtansprechen nach IWCLL 2008-Kriterien (10), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</p> <p><u>OMB114242</u></p> <p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ofatumumab (n = 79) mit patientenindividueller Therapie (n = 43). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL/SLL, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben. Primärer Endpunkt war PFS, sekundäre Endpunkte unter anderem Gesamtüberleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen. Diese Studie wurde für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Ofatumumab herangezogen.</p> <p><u>GS-1101</u></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (82 Studienzentren), offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Idelalisib + Ofatumumab (n = 174) und Ofatumumab (n = 87). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidivierter CLL, die eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>messbare Lymphadenopathie aufwiesen, eine Behandlung der CLL benötigten, einen Progress innerhalb der letzten 24 Monate nach der letzten Therapie hatten, nicht refraktär gegenüber Ofatumumab waren und als Vortherapie <math>\geq 2</math> Zyklen mit Purinanaloga oder Bendamustin erhalten haben. Primärer Endpunkt war PFS; sekundäre Endpunkte u. a. Gesamtansprechen sowie Gesamtüberleben. Es handelt sich um eine laufende Studie, aus der Daten einer vorläufigen Datenerhebung vom Januar 2015 einbezogen wurden. Diese Studie wurde für eine Netzwerk-Metaanalyse herangezogen.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. I.12 ff.</p>	<p><b><u>Datenlage für die einzelnen Fragestellungen</u></b> <b><u>Fragestellung 1a</u></b> Die vorgelegten Daten aus der Studie CLL3001 sind nach Einschätzung des IQWiG für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet, da alle Patienten eine gleichartige Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin und Rituximab erhielten. Die AkdÄ schließt sich der Auffassung an, dass es sich hierbei nicht um eine adäquate Umsetzung der ZVT (patientenindividuelle optimierte Chemotherapie) handelt. Des Weiteren ist dem IQWiG zuzustimmen, dass Bendamustin + Rituximab lediglich eine von mehreren Behandlungsoptionen und nicht die bevorzugte Strategie darstellt (3;4). Wie vom IQWiG ausgeführt wurde Bendamustin nicht zulassungskonform angewandt, da es als Erstlinienbehandlung (und nicht wie bei der vorliegenden Fragestellung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>gefordert nach Vorbehandlung) zugelassen ist. Ferner war Bendamustin in dieser Studie niedriger dosiert als in der Fachinformation empfohlen (12).</p> <p>Des Weiteren lässt die Studie CLL3001 (Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab vs. Placebo + Bendamustin + Rituximab) keinerlei Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab zu, sondern allenfalls zu Ibrutinib im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Bendamustin + Rituximab. Schließlich ist die Datenlage zur Kombination von Ibrutinib mit Chemotherapie bei der Behandlung der CLL spärlich. Der AkdÄ ist lediglich eine Phase-Ia-Studie mit geringer Fallzahl bekannt, in der Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab untersucht wurde (14). Es stellt sich somit die Frage, ob für eine solche Kombination überhaupt ausreichend Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien vorliegt.</p> <p>Der Placebo + Bendamustin + Rituximab-Arm der Studie CLL3001 wird vom pU auch für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich mit dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA herangezogen. Die AkdÄ schließt sich der Auffassung des IQWiG an, dass die Studie CLL3001 auch für einen solchen indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist.</p> <p>Der pU legt Daten zu einem indirekten Vergleich nach Bucher (15) zwischen den Studien PCYC-1112-CA und OMB114242 über den Brückenkomparator Ofatumumab vor. Dieser Vergleich ist nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossierbewertung, S. I.17 ff.	<p>Einschätzung des IQWiG aus verschiedenen Gründen nicht geeignet für die Beantwortung der Fragestellung 1a. Auch aus Sicht der AkdÄ sind die Studien nicht für einen solchen Vergleich geeignet, insbesondere weil sich die beiden Ofatumumab-Arme (wie vom IQWiG ausgeführt) in relevanten Punkten unterscheiden (z. B. Behandlungsdauer, Charakteristika der Studienpopulationen). Die vom pU vorgelegte Netzwerk-Metaanalyse, in die auch Daten der Studie GS-1101 einbezogen wurden, bringt aus Sicht der AkdÄ ebenfalls keine neuen Informationen, da die methodischen Überlegungen für den indirekten Vergleich nach Bucher auch für die Netzwerk-Metaanalyse gelten.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich somit insgesamt der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Fragestellung 1a keine verwertbaren Daten vorliegen. Auf Fragestellung 1a wird daher im weiteren Verlauf der Stellungnahme mit Ausnahme zum Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ nicht weiter eingegangen.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Der Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA (Ofatumumab + BSC) entspricht formal nicht der vom G-BA festgelegten ZVT (Idelalisib oder BSC). Wie das IQWiG ausführt, kann ein Einfluss von Ofatumumab auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Dabei kann die Richtung der Beeinflussung in Abhängigkeit von den betrachteten Endpunkten variieren: Der Endpunkt Gesamtüberleben dürfte eher zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sein</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossierbewertung. S. I.34–35	<p>(einen mortalitätssenkenden Effekt von Ofatumumab angenommen). Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität können in beide Richtungen verzerrt sein. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen sind wohl eher zugunsten von Ibrutinib verzerrt.</p> <p>Der pU legt Daten zu verschiedenen Populationen vor, welche alle nicht der für Fragestellung 1b definierten Population (Chemotherapie nicht angezeigt) entsprechen. Am ehesten kommt noch die Gruppe der doppelt-refraktären Patienten dieser Population nahe, wobei in dieser Gruppe Patienten nicht betrachtet werden, die aus anderen Gründen (z. B. reduzierter Allgemeinzustand) keine Chemotherapie bekommen können. Die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten umfasst 34 Patienten im Ibrutinib + BSC-Arm und 25 im Ofatumumab + BSC-Arm. Durch die geringe Fallzahl wird die Beurteilung der Daten zusätzlich erschwert. Durch die Subgruppenbildung kommt es teilweise zu einer asymmetrischen Verteilung von Patientencharakteristika, die prognostisch relevant sein können (z. B. Größe und Anzahl der befallenen Lymphknoten, ECOG-PS).</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die vom pU dargestellten Daten aus der Studie PCYC-1112-CA können zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/Immuntherapie ungeeignet ist) nicht herangezogen werden, da in die Studie PCYC-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1112-CA vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Entsprechend wurde in dieser Studie eine höhere Dosierung von Ofatumumab angewendet, als für therapienaive Patienten empfohlen (16).</p> <p>Die AkdÄ stimmt somit der Einschätzung des IQWiG zu, dass zur Fragestellung 2 keine verwertbaren Daten vorliegen. Auf Fragestellung 2 wird daher im weiteren Verlauf der Stellungnahme mit Ausnahmen zum Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ nicht weiter eingegangen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
IQWiG Dosier- bewertung, S. I.25 ff., S. I.47 ff.	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Das IQWiG bezieht folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Gesamtüberleben</li> <li>• Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptomatik, gemessen mittels EORTC QLQ-C30</li> <li>○ Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D VAS</li> <li>○ Fatigue, gemessen mit FACIT-Fatigue</li> </ul> </li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>• Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>○ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</li> <li>○ schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ gegebenenfalls weitere spezifische UE</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitere Endpunkte wie z. B. PFS, Ansprechen oder Gesamtrate unerwünschter Ereignisse werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Auswahl der betrachteten Endpunkte zu. Insbesondere ist der Endpunkt PFS, der in allen vom pU vorgelegten Studien primärer Endpunkt war, zu kritisieren, da er nach Einschätzung des IQWiG und auch der AkdÄ als Surrogatparameter unklarer Validität einzuschätzen ist.</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG sind die Daten zur Beantwortung von Fragestellung 1b außer zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht verwertbar, da der Effekt von Ofatumumab auf die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen nicht abschätzbar ist. Nach Meinung der AkdÄ sollten die Daten zu UE einbezogen und dabei berücksichtigt werden, dass diese Daten eher zugunsten von Ibrutinib verzerrt sind.</p>	<p>Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen können ebenso wenig für die Bewertung herangezogen werden. Die Richtung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist nicht klar einzuschätzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die unter alleiniger Behandlung mit BSC nicht aufgetreten wären. Eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib ist somit möglich. Darüber hinaus sind die vorgelegten und auch die nachgereichten Daten nicht vollständig. Es liegen keine Analysen unter Einbeziehung der vollständigen hier relevanten doppelt-refraktären Teilpopulation vor. Zudem wurden nur Ergebnisse nach 9-monatiger Beobachtung dargestellt, obwohl unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie teilweise länger erhoben wurden.</p>
IQWiG Dossierbewertung, S. I.28 ff., Tab. 10	<p><b><u>Ergebnisse zu Fragestellung 1b</u></b></p> <p><b>Mortalität (Gesamtüberleben)</b></p> <p>Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben werden (einen mortalitätssenkenden Effekt von Ofatumumab angenommen) eher zugunsten von Ibrutinib verzerrt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
IQWiG Dossierbewertung, S. I.18, S.I24-25, Tab. 8; S. I.29, Tab. 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtpopulation: Hazard Ratio (HR) 0,52 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,32–0,84), p = 0,007.</li> <li>• Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten: HR 0,19 (95 % CI 0,06–0,62), p = 0,002.</li> <li>• Teilpopulation der Patienten mit 17-p-Deletion: HR 0,49 (95 % CI 0,23–1,01), p = 0,0496.</li> </ul> <p>Dieser Überlebensvorteil könnte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen begründen.</p> <p>Allerdings entsprechen die dargestellten Teilpopulationen nur teilweise der Population der Fragestellung 1b. Die dargestellten Daten könnten ein Hinweis darauf sein, dass gerade die Teilpopulation doppelt-refraktärer Patienten (welche nicht separat in der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht wurde) von Ibrutinib profitiert. Durch die Subgruppenbildung sind prognostische Patientencharakteristika in den Behandlungsarmen teilweise nicht ausgewogen und es handelt sich bei den 59 doppelt refraktären Patienten um eine kleine Fallzahl. Zum Kreis der Patienten aus PCYC-1112-CA, für die das Kriterium „Chemotherapie nicht angezeigt“ zutreffen dürfte, gehören aber auch 127 (vorbehandelte) Patienten mit 17p-Deletion, für die ein Überlebensvorteil in der Größenordnung des Gesamtkollektivs gefunden wurde (HR 0,49). Daher kann dem Vorgehen des IQWiG gefolgt werden, die Mortalitätsdaten aus PCYC-1112-CA auf die Gruppe 1b (Chemotherapie nicht angezeigt) anzuwenden.</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <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)
IQWiG Dossierbewertung, S. I.31, I Anhang B, S. I.74 ff. Tab. 15-21	<p><b>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Der Einfluss von Ofatumumab kann die Ergebnisse in beide Richtungen verzerren und nicht abgeschätzt werden. Die Daten können daher nicht verwertet werden.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Verschiedene UE sowohl in der Gesamtpopulation der Studie PCYC-1112-CA (z. B. häufige SUE: Vorhofflimmern, Pneumonie, Lungeninfektion, Infektion der unteren Atemwege [wünschenswert wäre eine zusammenfassende Darstellung auf HLT-Ebene: Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge]; häufige UE mit CTCAE <math>\geq</math> 3: Diarrhoe, Pneumonie, Lungeninfektion, Vorhofflimmern) als auch in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten (z. B. häufige UE: Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Erbrechen, Pneumonie, Sinusitis, Petechien; häufige UE mit CTCAE <math>\geq</math> 3: Neutropenie, Pneumonie) deuten auf ein höheres Schadenspotenzial hin von Ibrutinib + BSC im Vergleich zu Ofatumumab + BSC. Da davon auszugehen ist, dass Ofatumumab für sich bereits ein Schadenspotenzial besitzt, das bei korrekter Umsetzung der ZVT (nur BSC) nicht zum Tragen kommen würde, kann eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib angenommen werden, d. h. die Differenz von Ibrutinib (+ BSC) gegenüber BSC (ohne Ofatumumab) wäre wahrscheinlich größer. Es muss allerdings</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>auch hier betont werden, dass sowohl in der Gesamtpopulation als auch noch mehr in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten die Fallzahlen insgesamt gering waren. Ferner war die Gruppenzuteilung in der Teilpopulation nicht randomisiert, was den Vergleich der Behandlungsarme und die Abschätzung des Schadenspotenzials von Ibrutinib gegenüber BSC zusätzlich erschwert.</p> <p>In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems finden sich 203 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (17). Am häufigsten werden Pneumonie (n = 20), Vorhofflimmern (n = 18), Sepsis (n = 16), Neutropenie (n = 10), Thrombozytopenie (n = 9) und Diarrhoe (n = 8) im Zusammenhang mit Ibrutinib genannt.</p> <p>Insgesamt lässt sich das Schadenspotenzial von Ibrutinib gegenüber BSC nicht verlässlich abschätzen. Ein höheres Schadenspotenzial ist nicht auszuschließen.</p>	
	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p><u>Fragestellung 1a</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, den Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT „patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ zu bewerten bei Patienten mit rezidivierender oder re-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>fraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Es gibt somit für diese Population keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Der Vergleichsarm der Studie PCYC-1112-CA ist formal keine korrekte Umsetzung der ZVT (Idelalisib oder BSC) bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Der Einfluss des im Vergleichsarm zusätzlich applizierten Ofatumumab auf Wirksamkeit und Sicherheit der verabreichten Therapie kann schwer abgeschätzt werden und zu verzerrten Ergebnissen führen. Andererseits besitzt Ofatumumab eine nur sehr geringe Wirksamkeit (partielle Response von 4 %) (7) und kann fast als Placebo betrachtet werden. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens sieht die AkdÄ wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dabei sind allerdings die nicht verwertbaren Daten zu Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten sowie das nicht auszuschließende höhere Schadenspotenzial von Ibrutinib im Vergleich zu BSC zu berücksichtigen. Ferner decken die vorgelegten Daten nicht die gesamte, von Fragestellung 1b umfasste Zielpopulation ab. Die Auswertungen zu der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten beziehen sich auf insgesamt nur 59 Patienten, was die Aussagekraft dieser Daten zusätzlich einschränkt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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>Aus Sicht der AkdÄ deuten die Daten bei Patienten ohne sinnvolle Chemotherapieindikation trotz der Einschränkungen auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität, der vermutlich durch die Toxizität nicht egalisiert wird. Daher stellt die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest für die Teilpopulation der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Es sind jedoch weitere Ergebnisse aus klinischen Studien zu fordern, um diese Einschätzung zu unterstützen. Insbesondere sollten aussagekräftige Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt werden zur Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten sowie für Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Aberrationen. Der Beschluss des G-BA sollte entsprechend auf zwei Jahre befristet werden.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT „Idelalisib oder BSC“ abzuleiten bei der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die eine Chemo-/ Immuntherapie ungeeignet ist. Es gibt somit nach der aktuellen Datenlage für diese Population keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p><u>Fragestellungen 1a und 2</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die zu den Fragestellungen 1a und 2 vorgelegten Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind und somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der jeweiligen ZVT besteht. Ein Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.</p> <p><u>Fragestellung 1b</u></p> <p>Trotz zahlreicher methodischer Kritikpunkte (siehe oben) sieht die AkdÄ derzeit einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ibrutinib. Weitere Ergebnisse aus klinischen Studien sind jedoch erforderlich und der Beschluss des G-BA sollte deshalb auf zwei Jahre befristet werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Zydelig® - Idelalisib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003843/WC500175379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/003843/0000, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/324336/2014. London, 24. Juli 2014.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile). 10. Ausgabe; Berlin; Stand: 2015.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2014.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al.: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-v84.
5. Hallek M: Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013; 122: 3723-3734.
6. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Imbruvica® 140 mg Hartkapseln". Stand: Oktober 2015.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al.: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-223.
8. Gilead Sciences GmbH: Rote-Hand-Brief zu Zydelig® (Idelalisib): Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidierten follikulären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. Rote-Hand-Brief vom 23. März 2016.
9. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Zydelig® Filmtabletten". Stand: März 2016.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-5456.
11. Hallek M, Kay NE, Osterborg A et al.: The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11: 51-59.
12. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember 2015.
13. Roche Pharma AG: Fachinformation "MabThera® i. v.". Stand: Mai 2014.
14. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM et al.: The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2915-2922.

15. Schoettker B, Luehmann D, Boulkhemair D, Raspe H: Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta243\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf). Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). HTA-Bericht 88; Köln, 1. Auflage 2009.

16. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Arzerra® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Arzerra® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2015.

17.  
[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/RisikenMelden/uawDB/_node.html).  
Zuletzt geprüft: 12. Mai 2016.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) ist nach Ruxolitinib und Pomalidomid das dritte Verfahren im Bereich der Hämatologie/Onkologie, das für ein Arzneimittel im Orphan-Drug-Status nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR eingeleitet wurde. Mit der erneuten Nutzenbewertung von Ibrutinib bei Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) bzw. Mantelzell-Lymphom (MZL) wird die Bewertung des Zusatznutzens im neuen Anwendungsgebiet Morbus Waldenström (MW) verbunden und in einem einzigen, umfangreichen Verfahren zusammengefasst. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers hat einen Umfang von &gt;2.500, der Bericht des IQWiG von &gt;200 Seiten.</p> <p>Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sowie Festlegungen von 2014 sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th rowspan="2">weitere Subgruppe</th> <th colspan="2">IQWiG</th> <th>Festlegung 2014</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center;"><b>Chronische Lymphatische Leukämie</b></td> </tr> <tr> <td>rezidiert/refraktär nach Vortherapie, für Chemotherapie geeignet</td> <td>patientenindividuell, mit Rituximab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td></td> <td rowspan="2">n. q.</td> </tr> <tr> <td>rezidiert/refraktär, nach Vortherapie,</td> <td>Idelalisib oder BSC</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Subgruppe	ZVT	pU		weitere Subgruppe	IQWiG		Festlegung 2014	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	<b>Chronische Lymphatische Leukämie</b>								rezidiert/refraktär nach Vortherapie, für Chemotherapie geeignet	patientenindividuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt		n. q.	rezidiert/refraktär, nach Vortherapie,	Idelalisib oder BSC	erheblich	Hinweis		nicht belegt	
Subgruppe	ZVT	pU		weitere Subgruppe	IQWiG		Festlegung 2014																																				
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen																																				
<b>Chronische Lymphatische Leukämie</b>																																											
rezidiert/refraktär nach Vortherapie, für Chemotherapie geeignet	patientenindividuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis		nicht belegt		n. q.																																				
rezidiert/refraktär, nach Vortherapie,	Idelalisib oder BSC	erheblich	Hinweis		nicht belegt																																						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
für Chemotherapie nicht geeignet									
Erstlinie, del 17p	Idelalisib oder BSC	erheblich	Hinweis		nicht belegt			n. q.	
<b>Mantelzell-Lymphom</b>									
rezidiert/refraktär	patienten-individuell,	beträchtlich	Hinweis	für Temsirolimus geeignet	erheblich	Hinweis	n. q.		
				für Temsirolimus nicht geeignet	nicht belegt				
<b>Morbus Waldenström</b>									
mindestens eine Vortherapie	patienten-individuell,	n. q., mindestens beträchtlich			nicht belegt			-	
Erstlinie, für Chemoimmuntherapie nicht geeignet	patienten-individuell,	n. q., mindestens beträchtlich			nicht belegt				
<p>Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p><u>Chronische Lymphatische Leukämie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Nutzenbewertung bei der CLL liegen jetzt Ergebnisse von zwei großen, randomisierten, multizentrischen Studien vor. In der ersten Studie (RESONATE) wurde Ibrutinib als Monotherapie gegenüber Ofatumumab, in der zweiten Studie (HELIOS) als Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet.</li> <li>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für vorbehandelte Patienten</li> </ul>									
								Siehe Anmerkungen spezifische Aspekte.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Ofatumumab und Bendamustin/Rituximab werden in dieser Situation eingesetzt und erfüllen damit unter praktischen Gesichtspunkten die Kriterien einer patientenindividuellen Vergleichstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Behandlung von Patienten mit der erworbenen, prognostisch ungünstigen, genetischen Aberration del(17p13) oder TP53-Mutation besteht hoher medizinischer Bedarf an neuen Behandlungsformen mit höherer Wirksamkeit. Die vom G-BA bestimmte ZVT beinhaltet noch Idelalisib, das seit März 2016 aufgrund von Hinweisen auf das vermehrte Auftreten schwerer, pulmonaler Infektionen nicht mehr in der Erstlinientherapie eingesetzt wird.</li><li>• Die ZVT beinhaltet allerdings noch Idelalisib, das seit März 2016 aufgrund von Hinweisen auf das vermehrte Auftreten schwerer Infektionen nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften zurückhaltend eingesetzt wird.</li><li>• Ibrutinib führt in beiden Zulassungsstudien zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,4 – 0,5), trotz hoher Switching-Raten vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm. Ebenfalls führt Ibrutinib in RESONATE und HELIOS zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer hochgradigen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (jeweils HR 0,2). Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation profitieren in mindestens dem gleichem Maße von der Therapie mit Ibrutinib.</li><li>• Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigen keine großen Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen.</li></ul> <p>Nach den bisher vorliegenden Daten gehört Ibrutinib zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, die jemals bei CLL-Patienten in großen, kontrollierten Studien nachgewiesen wurden. Allerdings entspricht das Design der bisherigen Zulassungsstudien nur teilweise der Versorgungssituation in Deutschland. In der RESONATE-Studie wurde Ibrutinib gegenüber Ofatumumab verglichen, nicht gegenüber einer Chemotherapie-haltigen Kombination. In der HELIOS-Studie wurde Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab kombiniert, während langfristig möglicherweise die Monotherapie ausreichend ist. Der Zusatznutzen von Ibrutinib erscheint in allen bisher publizierten Studien hoch, allerdings aktuell wegen der sehr unterschiedlichen Komparatoren schwie-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rig zu quantifizieren.</p> <p><u>Mantelzell-Lymphom</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Nutzenbewertung beim Mantelzell-Lymphom liegen jetzt Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Studie vor, in der Ibrutinib gegenüber Temsirolimus getestet wurde, sowie Ergebnisse von zwei einarmigen Studien.</li><li>• Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li><li>• Ibrutinib führt gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43), zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten krankheitsassoziierter Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens ist statistisch nicht signifikant, möglicherweise auch beeinflusst durch Switching vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm.</li></ul> <p>Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom. Es ist wirksamer und besser verträglich als Temsirolimus.</p> <p><u>Morbus Waldenström</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Nutzenbewertung beim Morbus Waldenström liegen Ergebnisse einer einarmigen Studie an 63 Patienten vor.</li><li>• Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li><li>• Ibrutinib führte zu Remissionsraten &gt;90%, und zu hohen Raten des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 18 Monaten.</li></ul> <p>Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Placebo bei Patienten mit Morbus Waldenström stehen aus. Der Zusatznutzen ist anhand der bisher vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

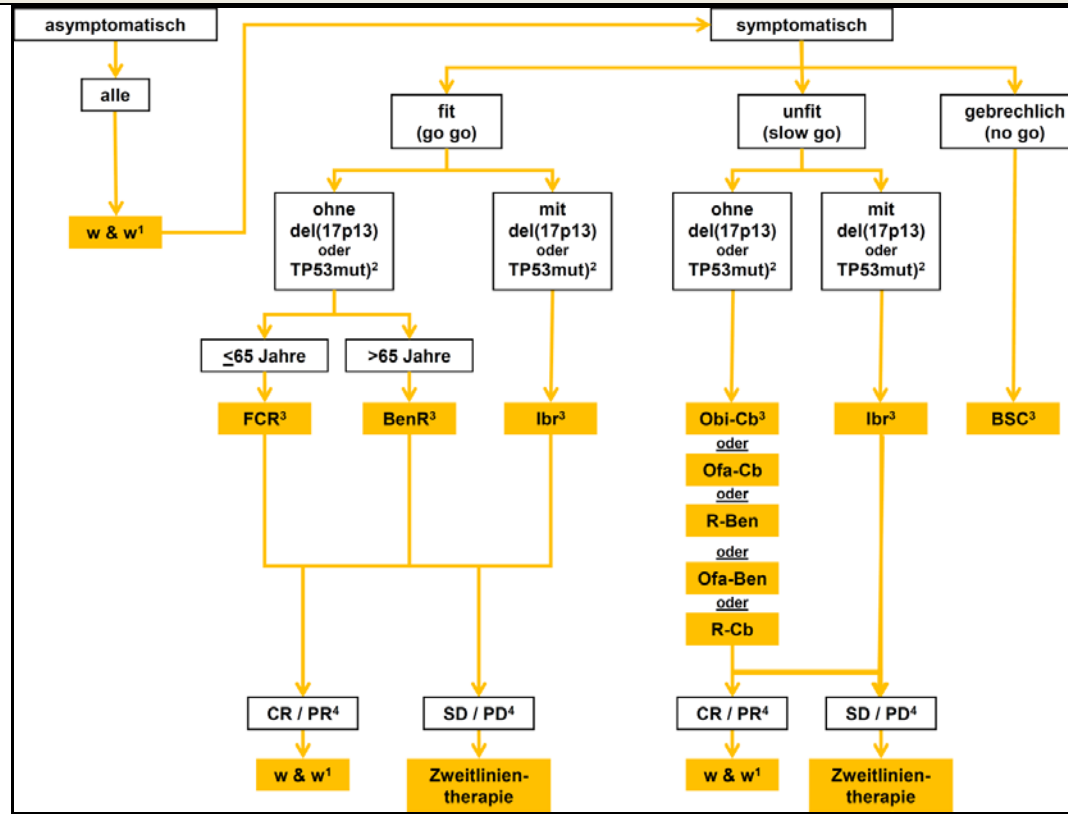
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>A                    Chronische lymphatische Leukämie</b></p> <p><b>A2.                    Einleitung</b></p> <p>Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].</p> <p>Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.</p>	
	<p><b>A3.                    Stand des Wissens</b></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. De CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.</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>Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53- Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird bereits die Erstlinienbehandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. Der Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></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)
-----------------	--	---



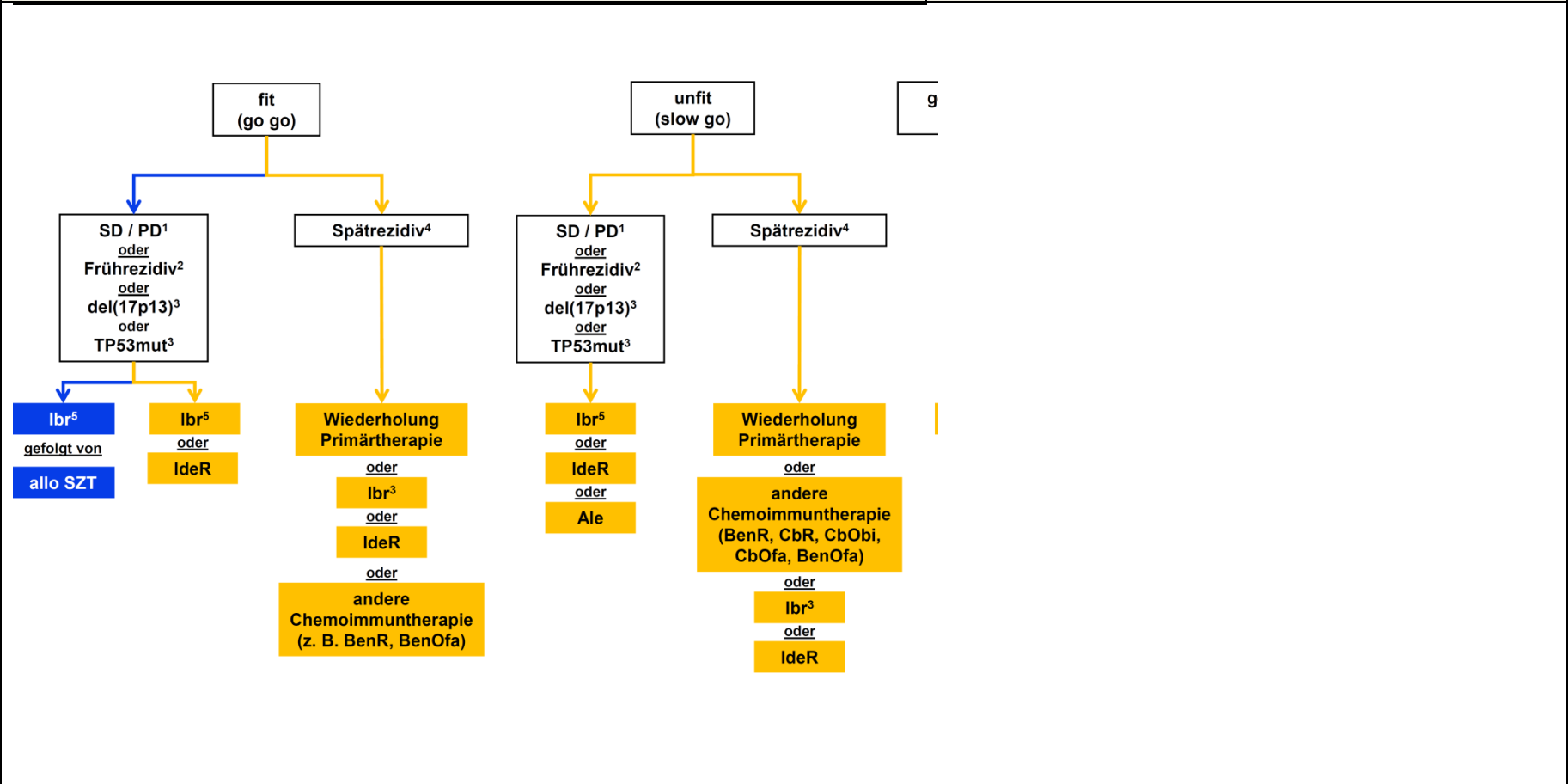
palliativer Therapieansatz; kurativer Therapieansatz;

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><sup>1</sup> w &amp; w – abwartendes Verhalten; <sup>2</sup> Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; <sup>3</sup> Therapie: Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; <sup>4</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;</p> <p>Bei Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktärität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (&lt;2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 2: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></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)
-----------------	--	---



Zusammenfassende Dokumentation Palliativer Therapieansatz; kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung; <sup>2</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; <sup>3</sup> Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach > 2-3 Jahren; <sup>5</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, CbR – Carboplatin, CbObi – Obinutuzumab, CbOfa – Ofatumumab, IdeR – Ibrutinib, BenOfa – Obinutuzumab, BenR – Bendamustin, Ofa – Ofatumumab, Rit – Rituximab, Tofa – Tofacitinib, Vene – Venetoclax, Z – Zoledronat

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 Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren erscheint trotz eingeschränkter Datenbasis eine Wiederholung der Primärtherapie gerechtfertigt. Patienten mit Refraktärität auf die derzeitigen Standardtherapien und Patienten mit einer kurzen Remission (&lt;2 Jahre) nach der Erstlinientherapie haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1–2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 2: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></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)
	<pre> graph TD     fit["fit (go go)"] --&gt; fit_box["SD / PD1 oder Frührezidiv2 oder del(17p13)3 oder TP53mut3"]     fit --&gt; fit_sp["Spätrezidiv4"]          fit_box --&gt; fit_ibr5["lbr5"]     fit_box --&gt; fit_ibr5_2["lbr5"]     fit_ibr5 --&gt; fit_ibr5_2["gefolgt von allo SZT"]     fit_ibr5_2 --&gt; fit_ideR["IdeR"]          fit_sp --&gt; fit_wiederholung["Wiederholung Primärtherapie"]     fit_wiederholung --&gt; fit_ibr3["lbr3"]     fit_ibr3 --&gt; fit_ideR_2["IdeR"]     fit_ideR_2 --&gt; fit_chemo["andere Chemoimmuntherapie (z. B. BenR, BenOfa)"]          unfit["unfit (slow go)"] --&gt; unfit_box["SD / PD1 oder Frührezidiv2 oder del(17p13)3 oder TP53mut3"]     unfit --&gt; unfit_sp["Spätrezidiv4"]          unfit_box --&gt; unfit_ibr5["lbr5"]     unfit_ibr5 --&gt; unfit_ideR["IdeR"]     unfit_ideR --&gt; unfit_ale["Ale"]          unfit_sp --&gt; unfit_wiederholung["Wiederholung Primärtherapie"]     unfit_wiederholung --&gt; unfit_chemo["andere Chemoimmuntherapie (BenR, CbR, CbObi, CbOfa, BenOfa)"]     unfit_chemo --&gt; unfit_ibr3["lbr3"]     unfit_ibr3 --&gt; unfit_ideR_2["IdeR"]          gebrechlich["gebrechlich (no go)"] --&gt; gebrechlich_bsc["BSC5"]          style fit_ibr5 fill:#0070C0,color:#fff     style fit_ibr5_2 fill:#0070C0,color:#fff     style fit_ideR fill:#FFD700     style fit_wiederholung fill:#FFD700     style fit_ibr3 fill:#FFD700     style fit_ideR_2 fill:#FFD700     style fit_chemo fill:#FFD700     style unfit_ibr5 fill:#FFD700     style unfit_ideR fill:#FFD700     style unfit_ale fill:#FFD700     style unfit_wiederholung fill:#FFD700     style unfit_chemo fill:#FFD700     style unfit_ibr3 fill:#FFD700     style unfit_ideR_2 fill:#FFD700     style gebrechlich_bsc fill:#FFD700     </pre> <p>palliativer Therapieansatz; kurativer Therapieansatz;</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><sup>1</sup> PD – Progress, PR – partielle Remission, R – Rituximab, SD – stabile Erkrankung; <sup>2</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; <sup>3</sup> Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach &gt; 2-3 Jahren; <sup>5</sup> Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;</p> <p>Ibrutinib ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei CLL-Patienten wurde zuerst in einer Phase Ib Studie [3], dann in mehreren, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien getestet [4, 5, 6]. Die Daten der publizierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zwischenzeitlich wurden auch bereits Daten von Inhibitoren der zweiten Generation mit höherer selektiver Bindung an BTK publiziert [7].</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL</b></p> <table border="1" data-bbox="277 1145 1326 1394"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Byrd, 2014</td> <td>ab Zweitlinienthera-</td> <td>Ofatumum-ab</td> <td>Ibrutinib</td> <td>39 1</td> <td>4 vs 46<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>8,1 vs n.e. <sup>9</sup></td> <td>n.e. vs n.e.</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Byrd, 2014	ab Zweitlinienthera-	Ofatumum-ab	Ibrutinib	39 1	4 vs 46 <sup>6</sup> p < 0,001	8,1 vs n.e. <sup>9</sup>	n.e. vs n.e.	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )											
Byrd, 2014	ab Zweitlinienthera-	Ofatumum-ab	Ibrutinib	39 1	4 vs 46 <sup>6</sup> p < 0,001	8,1 vs n.e. <sup>9</sup>	n.e. vs n.e.											

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)	
[4], Dosier RESO- NATE	pie					0,22 <sup>7</sup> p < 0,001	0,475 p = 0,046	
Chanan- Khan, 2016 [5] HELIOS	ab Zweitli- nienthera- pie	Bendamus- tin Rituximab	Bendamus- tin Rituximab + Ibrutinib	59 8	68,3 vs 83 p < 0,0001	13,3 vs n.e. 0,2 P < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,55	
Burger, 2016 [6]	Erstlinien- therapie, ≥65 Jahre	Chloram- bucil	Ibrutinib	26 9	35 vs 86 p < 0,001	18,9 vs n.e. 0,16 P < 0,001	n.e. vs n.e. 0,16 p = 0,001	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> Median nicht erreicht;</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><b>A4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL</b></p> <p><b>A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie indiziert ist, wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt. Für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie nicht indiziert ist, wurde Idelalisib oder Best Supportive Care, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegungen entsprechen in etwa den Empfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, so auch der DGHO.</p> <p>Für die Erstlinientherapie von Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, wurde ebenfalls Idelalisib oder Best Supportive Care festgelegt. Hier ergibt sich das Problem, dass im Frühjahr 2016 in Nachfolgestudien zu Idelalisib vermehrt schwere Infektionen mit Todesfolge aufgetreten sind. Wir halten deshalb zum aktuellen Zeitpunkt eine Erstlinientherapie mit Idelalisib in keiner Indikation für gerechtfertigt. Dies entspricht den Empfehlungen der EMA vom 18. 3. 2016 [8].</p>	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Idelalisib (Zydelig®) wurde mit Beschluss der EU-Kommission vom 23. März 2016, basierend auf einer vorläufigen Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), geändert. Diese Änderung betrifft die vorliegende Teilpopulation. Im Ergebnis der Zulassungsänderung ist Idelalisib für diese Teilpopulation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mehr als Erstlinientherapie zugelassen, sondern ist zum Zeitpunkt des Beschlusses nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten angezeigt, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde. Zwischenzeitlich hat das PRAC mit Datum vom 08. Juli 2016 das Ergebnis Ihres Reviews zu Idelalisib veröffentlicht,</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><b>A4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studien PCYC-1112-CA (RESONATE) und CLL3001 (HELIOS) [5, 6]. In RESONATE wurde Ibrutinib in einem offenen Design gegenüber Ofatumumab, in HELIOS doppelblind in der Kombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet. Deutsche Zentren waren in der Studie CLL3001 beteiligt. Switching (Crossover) war in beiden Studien erlaubt. Beide Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert.</p> <p><b>A4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>A4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p><u>Zweitlinientherapie</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In beiden Studien war die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der letzten Auswertung in jeweils beiden Studienarmen noch nicht erreicht. In der RESONATE-Studie war die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, bei der ersten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,43, bei der letzten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,475. Switching (Crossover) war nach dem ersten Datenschnitt erlaubt. Bei Progress waren zum Zeitpunkt der ersten Auswertung 57 Patienten, bei der späteren Auswertung 123 Patienten aus dem Ofatumumab-Arm (63%) in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Über-</p>	<p>und seine vorläufige Empfehlung revidiert: sofern keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht, und die empfohlenen Infektionsprophylaxe durchgeführt wird, soll Idelalisib wieder in der Erstlinientherapie von diesen Hochrisikopatienten eingesetzt werden können. Zudem wird explizit darauf verwiesen, dass die SUEs in Studien mit anderen als der derzeit zugelassenen Kombination von Idelalisib mit Rituximab aufgetreten sind. Das Review wird jetzt im nächsten Schritt an das CHMP übersandt, erst dann kann eine für EU Mitglieder bindende Entscheidung fallen.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben wurde zum relevanten zweiten Datenschnitt in der Studie PCYC-1112-CA weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Für die Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten wurde jedoch zwischen beiden Armen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kaplan-Meier-Kurven festgestellt (Hazard Ratio (HR) 0,19 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,06; 0,62], p = 0,002). In geringerem Ausmaß liegt dieser Unterschied zugunsten von Ibrutinib auch in der Gesamtpopulation vor (HR 0,52 [95%-KI: 0,32; 0,84], p = 0,007). Auch für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion ist das Gesamtüberleben in Bezug auf den präzisen p-Wert von 0,0496 statistisch signifikant unterschiedlich; das zugehöri-</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>lebenszeitverlängerung beitragen.</p> <p>In der HELIOS-Studie fand sich ebenfalls ein Unterschied zugunsten von Ibrutinib mit einem Hazard Ratio von 0,55. Das Gesamtüberleben war nicht primärer Endpunkt der Studie. Ein Signifikanzniveau wird nicht angegeben. 90 Patienten (31%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontrollarm in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieses ethisch gerechtfertigte Studiendesign kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.</p> <p>Die Daten der randomisierten Studien bestätigen die Ergebnisse der initial durchgeführten Phase-Ib-Studie bei vorbehandelten Patienten, die auch aktuell nach längerer Nachbeobachtungszeit sehr gute Langzeitüberlebenszeiten im Vergleich zu historischen Kontrollen zeigen [9].</p> <p><u>Erstlinientherapie</u></p> <p>Zwischenzeitlich wurden auch die ersten Daten einer randomisierten Studie zum Vergleich von Ibrutinib versus Chlorambucil in der Erstlinientherapie von Patienten <math>\geq 65</math> Jahre publiziert [6]. Ibrutinib führte auch hier zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,16). Die Rate der frühen Therapieabbrüche aufgrund von</p>	<p>ge Konfidenzintervall des Effektschätzers übersteigt jedoch 1 und liegt somit partiell in einem Wertebereich, für den kein Unterschied zwischen den Interventionen angenommen werden kann (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01], <math>p = 0,0496</math>).</p> <p>Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht.</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>Nebenwirkungen lag im Chlorambucil-Arm doppelt so hoch wie im Ibrutinib-Arm.</p> <p><u>del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p</u></p> <p>In der RESONATE-Studie hatten 127 Patienten diese genetische Aberration, allerdings wurden nur Patienten ab der Zweitlinientherapie eingeschlossen. Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der letzten Auswertung in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die Gesamtüberlebenszeit im Ibrutinib-Arm war signifikant gegenüber der Ofatumumab-Kontrolle verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,449, bei der letzten Auswertung mit einem Hazard Ratio von 0,424.</p> <p><b>A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p> <p><b>A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p><u>Zweitlinientherapie</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Zulassungsstudien. Im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,22 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie sehen. In der neueren HELIOS-Studie lag der Hazard</p>	<p>Für das Gesamtüberleben (HR 0,429 [95%-KI: 0,185; 0,997], p = 0,0428<sup>4</sup>) liegen auf Grundlage des Datenschnitts nach 9 Monaten statistisch signifikante Vorteile von Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC vor. In Bezug auf den p-Wert ist das Gesamtüberleben auch zu einem späteren Datenschnitt (06.10.2014) signifikant unterschiedlich (HR 0,49 [95%-KI: 0,23; 1,01], p = 0,0496).</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 wurde bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte beim PFS und auch bei der Erhebung der Ansprechrate nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildge-</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>Ratio ebenfalls bei 0,20.</p> <p><u>del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p</u></p> <p>In der RESONATE-Studie lag der Hazard Ratio bei 0,130 zugunsten des Ibrutinib-Arms, p&lt;0,0001.</p> <p><b>A4. 3. 2. 2. Remission</b> <u>Zweitlinientherapie</u></p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (46 vs 4%), ebenso im Ibrutinib-haltigen Arm der HELIOS-Studie (83 vs 68,3%).</p> <p><u>del(17p13) bzw. TP53-Mutation b17p</u></p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-Studie signifikant höher als im Ofatumumab-Arm (49 vs 5%).</p> <p><b>A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-</p>	<p>bender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquote in der RESONATE-Studie für die drei Fragebögen lag bei Therapiebeginn zwischen 77,0 und 84,6%, nach 24 Wochen zwischen 71,7 und 78,4%. In der HELIOS-Studie lagen die Rücklaufquoten ebenfalls hoch, durchgehend über 80%.</p> <p>Bei den verschiedenen Parametern der Lebensqualität fanden sich nur wenige Unterschiede zwischen Ibrutinib und Ofatumumab, bzw. zwischen Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab.</p> <p><b>A4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der RESONATE-Studie waren Neutropenie (16%), Pneumonie (7%), Diarrhoe (4%) und Anämie (4%). Eine anfänglich auftretende Diarrhoe ist oft selbstlimitierend. Die Therapie mit Ibrutinib führt initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 in beiden Armen der HELIOS-Studie waren Neutropenie (54 vs 51%) und Thrombozytopenie (15 vs 15%).</p> <p><b>A5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ibrutinib gehört, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL-Patienten, die wir jemals gesehen haben. Ibrutinib ist</p>	<p>Im Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA traten bei einem größeren Anteil der doppelt-refraktären Patienten unerwünschte Ereignisse mit einem Schweregrad nach CTCAE <math>\geq 3</math> auf (67,6 % vs. 54,2 %). Vor allem hinsichtlich schwerer Neutropenien (23,5 % vs. 12,5%) und schwerer Pneumonien (17,6 % vs. 4,2 %) bestanden Unterschiede. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei doppelt-refraktären Patienten ebenso häufiger auf (52,9 % vs. 41,7 %). In der Gesamtpopulation traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib-Arm bei 41,5 % der Patienten auf und im Ofatumumab-Arm bei 30,4 % der Patienten.</p> <p>Den eingeschränkt aussagekräftigen Ergebnissen zum Gesamtüberleben mit Vorteilen für Ibrutinib stehen potenziell Nachteile hinsichtlich der Symptomatik, der gesundheitsbe-</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>sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wirksam. In den Ergebnissen der beiden, bisher vorliegenden Zulassungsstudien bei vorbehandelten Patienten wurde ein Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben von 0,2 und für das Gesamtüberleben von 0,4 – 0,5 erreicht.</p> <p>Es ist zum jetzigen Zeitpunkt möglich, Ibrutinib in einen Therapie-Algorithmus zu integrieren, siehe Abbildungen 1 und 2. Allerdings ist es aufgrund der zahlreichen, parallel laufenden Studien mit unterschiedlichen Vergleichstherapien schwierig, den Zusatznutzen exakt zu quantifizieren. In der RESONATE-Studie wurde Ibrutinib gegenüber Ofatumumab verglichen, nicht gegenüber einer Chemotherapie-haltigen Kombination. In der HELIOS-Studie wurde Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab kombiniert, während langfristig möglicherweise die Monotherapie ausreichend ist.</p> <p>Auch bei Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation ist Ibrutinib hoch wirksam, allerdings liegen keine vergleichenden Daten zur Erstlinientherapie vor. Der indirekte Vergleich mit Idelalisib ist möglich, allerdings ist die langfristige Positionierung von Idelalisib im Therapie-Algorithmus aufgrund des Verdachts auf eine erhöhte Rate schwerer Infektionen, z. T. mit CMV-Reaktivierungen, zurzeit unklar.</p>	<p>zogenen Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen gegenüber.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird nicht davon ausgegangen, dass die potenziellen Nachteile von Ibrutinib bei den Endpunkten zur Symptomatik und zur Lebensqualität und insbesondere zu den unerwünschten Ereignissen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalisisieren.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung daher als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrund-</p>

Stellungnehmer: DGHO

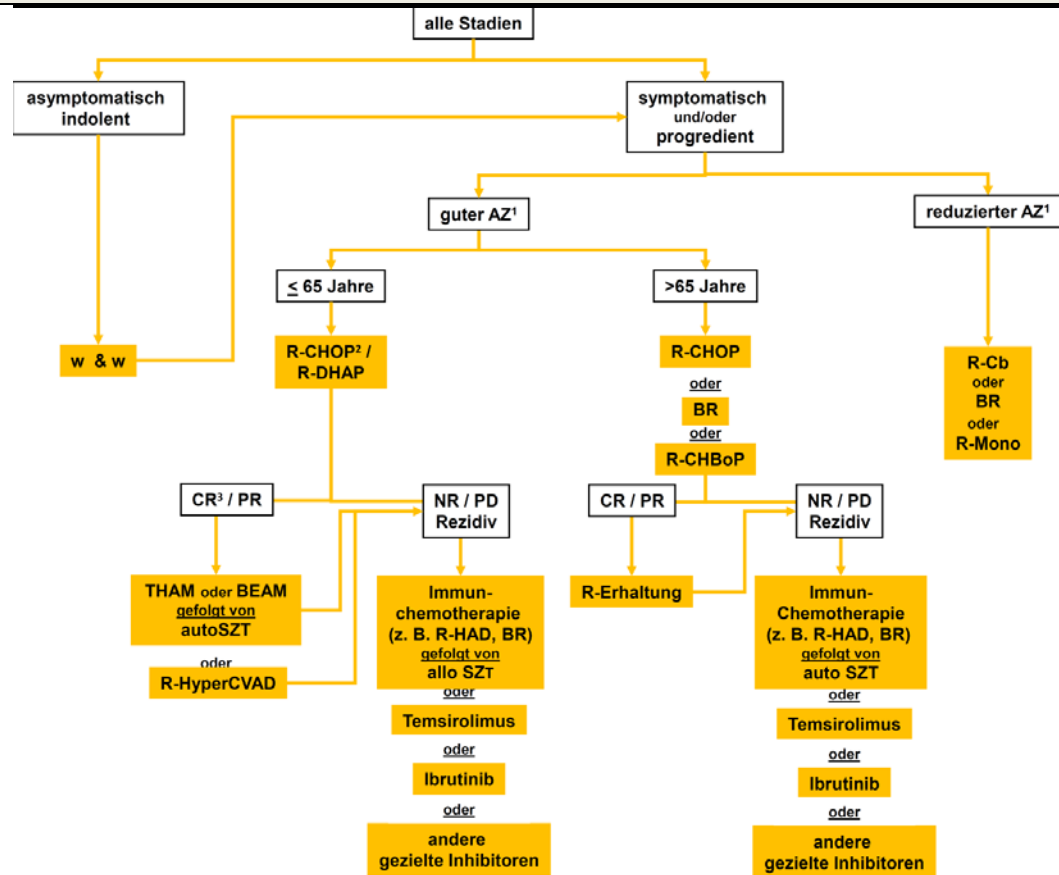
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lage dies nicht zulässt.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte Evidenzgrundlage, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>
	<p><b>B Mantelzell-Lymphom (MZL)</b></p> <p><b>B2. Einleitung</b></p> <p>6-9% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell-Lymphome klassifiziert [10]. In der Klassifikation gehört das Mantelzell-Lymphom zu den indolenten (zytischen) Lymphomen, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, mit einer großen Altersspanne. Etwa 70% der Patienten sind Männer. Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. In ca. 80-90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20–30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen.</p> <p>Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI)</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>abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren [10].</p> <p><b>B3. Stand des Wissens</b></p> <p>Der Therapieanspruch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist palliativ. Ziele sind die Linderung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patienten werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation behandelt, bei älteren Patienten wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen. Der Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 3: Therapie des Mantelzell-Lymphoms [10]</b></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)
-----------------	--	---



→ palliativer Therapieansatz; kurativer Therapieansatz;

Zusammenfassende Dokumentation  
 ¹ Allgemeinzustand; ² Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, auto SZT – autologe Stammzelltransplantation, BEAM – Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR – Rituximab/Bendamustin, R-Cb – Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP – Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, R-CHBoP – Rituximab/Chlorambucil/Bendamustin/Chlorambucil/

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>Ibrutinib ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei CLL-Patienten wurde zuerst in einer Phase Ib Studie [3], dann in mehreren, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien getestet [4, 5, 6]. Die Daten der publizierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zwischenzeitlich wurden auch bereits Daten von Inhibitoren der zweiten Generation mit höherer selektiver Bindung an BTK publiziert [7].</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL</b></p> <table border="1" data-bbox="277 944 1326 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 944 407 1088">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="407 944 555 1088">Patienten</th> <th data-bbox="555 944 703 1088">Kontrolle</th> <th data-bbox="703 944 860 1088">Neue Therapie</th> <th data-bbox="860 944 913 1088">N<sup>1</sup></th> <th data-bbox="913 944 1057 1088">RR<sup>2</sup></th> <th data-bbox="1057 944 1191 1088">PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th data-bbox="1191 944 1326 1088">ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1088 407 1359">Byrd, 2014  [4], Dos- sier  RESO- NATE</td> <td data-bbox="407 1088 555 1359">ab Zweitli- nienthera- pie</td> <td data-bbox="555 1088 703 1359">Ofatumum- ab</td> <td data-bbox="703 1088 860 1359">Ibrutinib</td> <td data-bbox="860 1088 913 1359">39 1</td> <td data-bbox="913 1088 1057 1359">4 vs 46<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td data-bbox="1057 1088 1191 1359">8,1 vs n.e. <sup>9</sup> 0,22<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td data-bbox="1191 1088 1326 1359">n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Byrd, 2014  [4], Dos- sier  RESO- NATE	ab Zweitli- nienthera- pie	Ofatumum- ab	Ibrutinib	39 1	4 vs 46 <sup>6</sup> p < 0,001	8,1 vs n.e. <sup>9</sup> 0,22 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )											
Byrd, 2014  [4], Dos- sier  RESO- NATE	ab Zweitli- nienthera- pie	Ofatumum- ab	Ibrutinib	39 1	4 vs 46 <sup>6</sup> p < 0,001	8,1 vs n.e. <sup>9</sup> 0,22 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046											



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)
	Chanan-Khan, 2016 [5]  HELIOS	ab Zweitlinientherapie	Bendamustin  Rituximab	Bendamustin  Rituximab + Ibrutinib	59 8	68,3 vs 83  p < 0,0001	13,3 vs n.e. 0,2  P < 0,0001	vs  n.e. 0,55  <	vs  n.e.  	
	Burger, 2016 [6]	Erstlinientherapie,  ≥65 Jahre	Chlorambucil	Ibrutinib	26 9	35 vs 86  p < 0,001	18,9 vs n.e. 0,16  P < 0,001	vs  n.e. 0,16  p = 0,001	vs  n.e.  	
	<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> Median nicht erreicht;									
	Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert.  <b>B4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Mantelzell-Lymphom</b> <b>B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>									

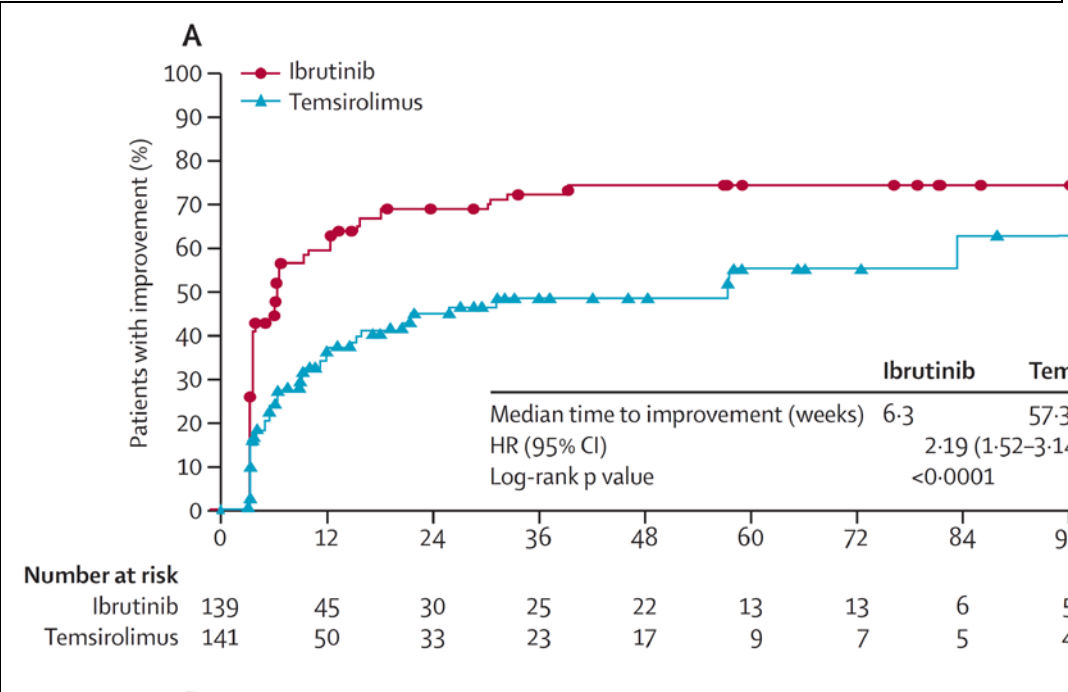
Stellungnehmer: DGHO

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>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Therapie indiziert ist, wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus festgelegt. Temsirolimus gehört in diese Kategorie der patientenindividuellen „Chemotherapie“.</p> <p><b>B4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der einarmigen Studie PCYC-1112-CA [11] und der randomisierten Phase-III-Studie MCL3001 [12]. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt.</p> <p><b>B4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>B4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit MZL. In der Studie MCL3001 betrug die mediane Überlebenszeit im Temsirolimus-Arm 21,3 Monate, im Ibrutinib-Arm war sie zum Zeitpunkt der letzten Auswertung noch nicht erreicht. Der Hazard Ratio lag bei 0,76, statistisch ist der Unterschied nicht signifikant. Switching (Crossover) war erlaubt. 32 Patienten (23%) aus dem Temsirolimus-Arm hatten zum Zeitpunkt der Auswertung Ibrutinib erhalten. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR 0,76 [95%-KI: 0,53; 1,09], p = 0,132). Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm mit Behandlungswechsel zu einer nachfolgenden Therapie und insbesondere zu Ibrutinib weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Strategien zum Umgang mit dem Therapiewechsel fehlen überprüfbare Angaben zu den zugrunde gelegten Annahmen.</p> <p>Das PFS war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median 14,6 Monate vs. 6,2 Monate; HR: 0,43 [0,32; 0,58], p &lt;</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><b>B4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p><b>B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt beider Zulassungsstudien. In der randomisierten Studie MCL3001-Studie war das mediane progressionsfreie Überleben im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant gegenüber Temsirolimus verlängert (<b>6,2 vs 14,6</b> Monate).</p> <p><b>B4. 3. 2. 2. Remission</b></p> <p>Die Remissionsrate lag in der Phase-II-Studie bei 68%, im Ibrutinib-Arm der randomisierten Studie bei 72%. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher mit keiner Einzelsubstanz beim MZL erreicht.</p> <p><b>B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EQ-5D-5L- und des FACT-Lym-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquoten in der MCL3001-Studien lagen im Ibrutinib-Arm durchgehend über 80%, im Temsirolimus-Arm etwas niedriger. Im Ibrutinib-Arm berichteten signifikant mehr Patienten über eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und signifikant weniger Patienten über eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Die graphische Präsentation dieser Ergebnisse in der Publikation der Studie veranschaulicht die Unterschiede, siehe Abbildung 4.</p>	<p>0,0001).</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 wurde in der Studie MCL3001 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern primär mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L</i></p> <p>Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der Studie MCL3001 mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib vor, sowohl unter Berücksichtigung eines Schwellenwerts von 7 Skalenpunkten (HR 0,47 [95%-KI: 0,33; 0,68], p &lt; 0,001), als auch unterstützend unter Berücksichtigung des nicht-validierten Schwellenwerts von 12 Punkten (HR 0,38 [95%-KI: 0,25; 0,57], p &lt; 0,001). Im Median trat</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><b>Abbildung 4: Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (FACT-Lym Skala) [12]</b></p>  <table border="1" data-bbox="302 1157 1344 1252"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk</th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>84</th> <th>96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>139</td> <td>45</td> <td>30</td> <td>25</td> <td>22</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tamsirolimus</td> <td>141</td> <td>50</td> <td>33</td> <td>23</td> <td>17</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>4</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	Ibrutinib	139	45	30	25	22	13	13	6	5		Tamsirolimus	141	50	33	23	17	9	7	5	4		<p>eine Verschlechterung um 7 Skalenpunkte im Ibrutinib-Arm der Studie erst nach 48 Wochen auf, wohingegen dies im Tamsirolimus-Arm bereits nach median 9,1 Wochen der Fall war.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse unter Berücksichtigung des validierten Schwellenwerts von 10 Skalenpunkten nachgereicht. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Ibrutinib statistisch signifikant verlängert war (HR 0,41 [95%-KI: 0,28; 0,59], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><i>FACT-Lym</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen auf Grundlage der Auswertungen des Fragebogens FACT-Lym positive Ergebnisse für Ibrutinib vor. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war in allen berücksichtigten Analysen im Ibrutinib-Arm signifikant länger als im Tamsirolimus-Arm; die mediane Zeit bis zur Verbesserung bis auf eine Analyse stets signifikant kürzer.</p>
Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96																									
Ibrutinib	139	45	30	25	22	13	13	6	5																										
Tamsirolimus	141	50	33	23	17	9	7	5	4																										

Stellungnehmer: DGHO

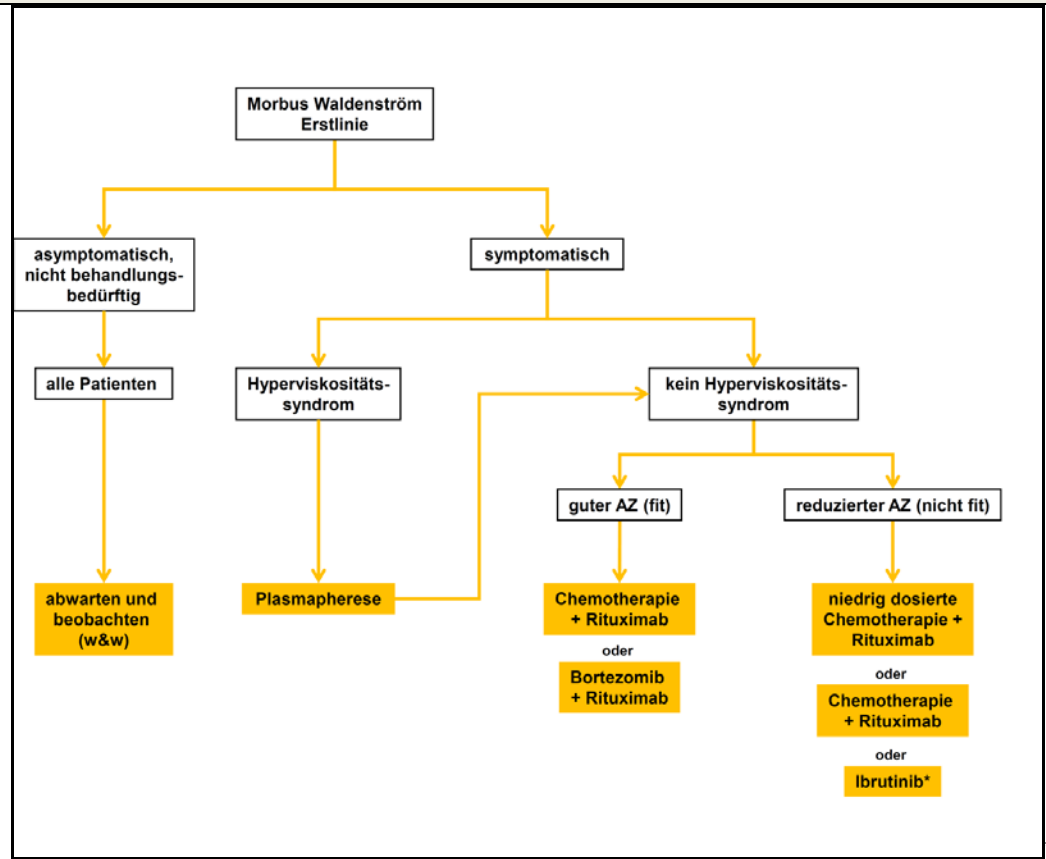
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>B4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Studie MCL3001 vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (13%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (8%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%) und Fieber (1 %). Schwere Nebenwirkungen tragen signifikant seltener als im Temsirolimus-Arm auf.</p> <p><b>B5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom. Gegenüber Temsirolimus führt es zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, kombiniert mit einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Lymphom-bedingten Verschlechterung der Lebensqualität. Die Gesamtüberlebenszeit ist verlängert, aber statistisch nicht signifikant. Hier kann sich auch der Effekt des Switching bemerkbar machen. Ibrutinib ist besser verträglich als Temsirolimus.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In Anbetracht der positiven Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, unter Berücksichtigung eines nicht nachgewiesenen Vorteils hinsichtlich des Gesamtüberlebens, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</p>
	<p><b>C Morbus Waldenström</b></p> <p><b>C2. Einleitung</b></p> <p>Der Morbus Waldenström, ist eine seltene Erkrankung [13]. Sie macht 1-3% aller Non-Hodgkin Lymphome aus. Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. Die WHO klassifiziert sie als lymphoplasmazytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks. Die klinische Symptomatik wird vor allem durch die Folgen der Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hyper-</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>sekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) bestimmt. Der Morbus Waldenström gehört zu den indolenten Lymphomen. <a href="#">Der</a> Verlauf ist langsam und chronisch.</p> <p>Für die Prognose entscheidend sind das Alter, die Höhe des b<sub>2</sub>-Mikroglobulins, Zytopenien und die Höhe der Gammopathie. Diese Parameter wurden im „International Scoring System for Waldenström’s macroglobulinemia“ (ISSWM) zusammengefasst. Die Prognose von Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert.</p> <p><b>C3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie orientiert sich an der individuellen Symptomatik. Wirksam sind Zytostatika, monoklonale Anti-CD20-Antikörper und gezielte Medikamente. Bei Patienten mit Hyperviskositätssyndrom ist kurzfristig eine Plasmapherese indiziert. Morbus Waldenström ist eine chronische Erkrankung, für die bisher keine Heilungsmöglichkeit besteht. Es gibt keine Daten dafür, dass eine frühzeitige Behandlung die Prognose der Patienten verbessert. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung werden Patienten mit Morbus Waldenström nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, Einschränkung der Lebensqualität durch Lymphomprogression, Hyperviskositätssyndrom, IgM assoziierte Neuropathien) behandelt. Die Therapie-Algorithmen für die Erst- und Zweitlinientherapie sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 5: Erstlinientherapie des Morbus Waldenström [13]</b></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)
-----------------	--	---



bei Kontraindikationen gegen Chemotherapie oder Rituximab

Zusammenfassende Dokumentation; kurativer Therapieansatz;

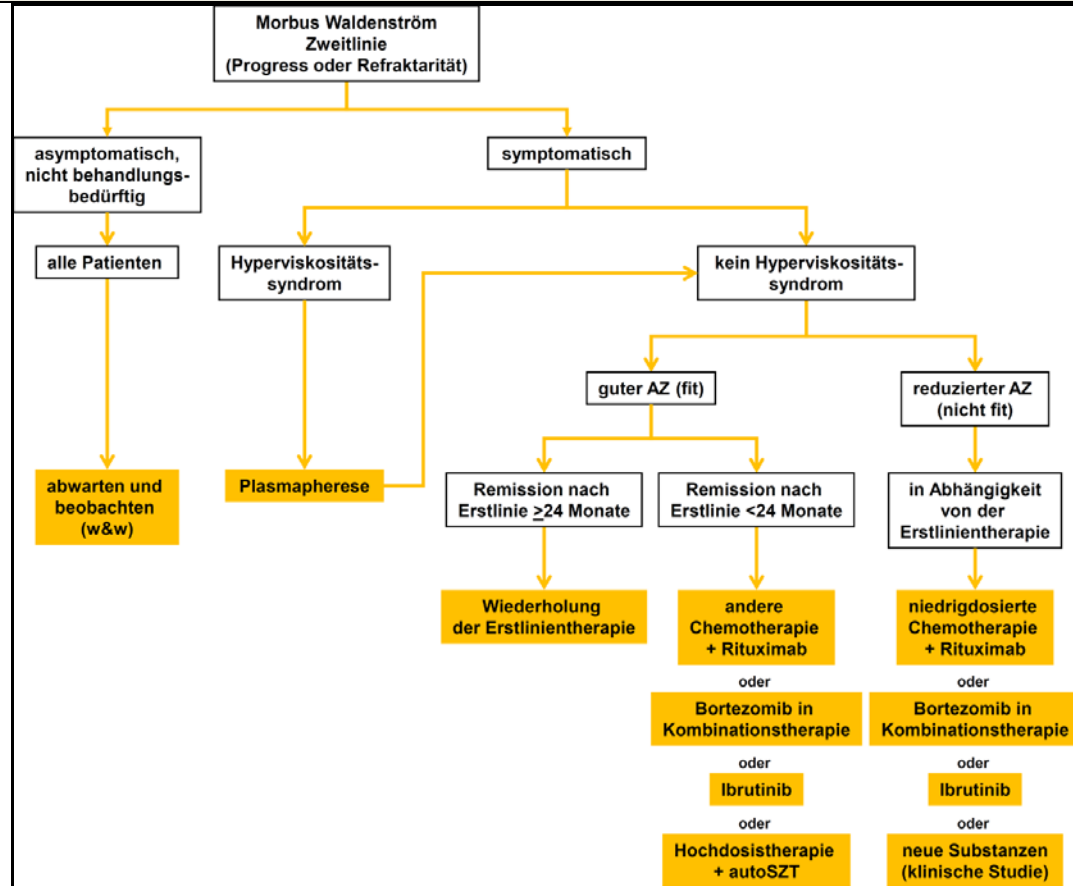
Stellungnehmer: DGHO

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)
	<b>Abbildung 6: Zweitlinientherapie des Morbus Waldenström []</b>	



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)
-----------------	--	---



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Ibrutinib wurde bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Morbus Waldenström in einer Phase-II-Studie bei 63 Patienten getestet [14]. Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 4: Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Ibrutinib beim Morbus Waldenström [14]</b></p> <table border="1" data-bbox="277 804 1308 1094"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>MR<sup>3</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup></th> <th>ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treon, 2015 [14], Dossier</td> <td>Rezidiv oder Re- fraktarität</td> <td>Ibrutinib</td> <td>63</td> <td>90,5</td> <td>73,0</td> <td>79,5</td> <td>92,7</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> MR – Major Response; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten, in %;</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert.</p>	Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	MR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup>	Treon, 2015 [14], Dossier	Rezidiv oder Re- fraktarität	Ibrutinib	63	90,5	73,0	79,5	92,7	
Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	MR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup>											
Treon, 2015 [14], Dossier	Rezidiv oder Re- fraktarität	Ibrutinib	63	90,5	73,0	79,5	92,7											

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><b>C4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib beim Morbus Waldenström</b></p> <p><b>C4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten, bei denen eine erneute Therapie indiziert ist, und für nicht vorbehandelte Patienten mit Kontraindikationen gegen Chemoimmuntherapie wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus festgelegt.</p> <p><b>C4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich auf die Daten der einarmigen Studie PCYC-1118E [14]. Die Studie wurde an drei Zentren in den USA durchgeführt, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Soweit erkennbar, entsprechen die diagnostischen Standards und die supportive Therapie der Versorgungssituation in Deutschland.</p> <p><b>C4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>C4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit Morbus Waldenström. In der Zulassungsstudie wurde die mediane Überlebenszeit in der Beobachtungszeit nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 18 Monate lag über 90%.</p>	<p>Antwort für C4.3.1 - C4.3.3:</p> <p>Ausschließlich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden den Ergebnissen aus einer europaweit durchgeführten Online-Befragung von Behandlungszentren gegenübergestellt, aus denen der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse deutscher Zentren extrahierte. Eine adäquate Begründung für den Ausschluss der Ergebnisse aus den übrigen europäischen Zentren sowie für die Nichtbetrachtung weite-</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>Im Dossier vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Zulassungsstudie mit retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenakten deutscher Patienten. Diese Analyse ist wenig transparent.</p> <p><b>C4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p><b>C4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten lag bei 79,5%. Dieser Wert ist sehr hoch und zeigt die Nachhaltigkeit des Therapieeffektes von Ibrutinib.</p> <p><b>C4. 3. 2. 2. Remission</b></p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach einer medianen Studiendauer von 24,4 Monaten lag die Gesamtansprechrare bei 90,5%. Sehr gute partielle und partielle Remissionen nach den internationalen Kriterien wurden bei 73% der Patienten erreicht. Eine derart hohe Remissionsrate wurde bisher mit keiner einzigen Einzelsubstanz beim Morbus Waldenström erreicht.</p> <p><b>C4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>	<p>rer patientenrelevanter Endpunkte wurde nicht vorgebracht. Die Krankenaktenstudie wurde darüber hinaus nicht durch eine systematische Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, sondern wurde selektiv vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen. Ob der vorgelegte historische Vergleich die best-verfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in der Indikation Morbus Waldenström darstellt, ist somit unklar. Des Weiteren gibt es hinsichtlich der angewandten Methodik und der herangezogenen Werte mehrere Diskrepanzen und Widersprüche zwischen den vorgelegten Analysen und den zitierten Quellen.</p> <p>Aufgrund der genannten Mängel kann der historische Vergleich nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden. Selbst wenn der Vergleich berücksichtigt werden könnte, liegt bei Betrachtung der gesamteuropäischen Ergebnisse kein signifikanter Vorteil von Ibrutinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Auch gegenüber den Vergleichswerten aus deutschen Behandlungszentren ist der Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Vielzahl an berücksichtigten Vergleichstherapien nicht derart groß, dass von einem Effekt ausgegangen werden kann, der nicht allein aufgrund von Verzerrungen und Zufallsbefunden zustande kommen konnte.</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><b>C4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Zulassungsstudie vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (15%), Thrombozytopenie (13%), febrile Neutropenie (2%), Pneumonie (2%) und Anämie (2%).</p> <p><b>C5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ibrutinib ist das Arzneimittel mit der höchsten, monotherapeutischen Wirksamkeit beim Morbus Waldenström. Daten der randomisierten Studie PCYC-1127-CA zum Vergleich von Ibrutinib vs Placebo, jeweils in Kombination mit Rituximab, stehen aus. In dieser Studie wird auch untersucht, ob definierte genetische Aberrationen prädiktiv für das Ansprechen auf Ibrutinib beim Morbus Waldenström sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Targeting BTK with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369:32-42, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa140037
5. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 17:200-211, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9
6. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al.: Ibrutinib as initial therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373:2425-2437, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
7. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al.: Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 374:323-332, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
8. European Medicines Agency: Idelalisib, 18. März 2016. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002490.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)
9. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 125:2497-2506, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038
10. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mantelzell-lymphom>
11. Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 369:507-516, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220
12. Dreyling M, Jurczak M, Jerkeman Wang ML, Rule S, Martin P et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 369:507-516, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220
13. Buske C et al.: Mantelzell-Lymphom. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@_@view/html/index.html)
14. Treon SP, Tripsas CK, Meid K et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl 372:1430-1440, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548

#### 5.4 Stellungnahme von Gilead Sciences GmbH

Datum	17.05.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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)
Dossier Modul 2	In Modul 2 führt Janssen-Cilag die Zulassung von Idelalisib beim folliculären Lymphom auf. Diese heißt richtigermaßen: „Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 [1]).“	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.
Dossier Modul 2	In Modul 2 fasst Janssen-Cilag in Tabelle 2-4 ATC-Code und Wirkmechanismen der Substanzen mit einer Zulassung für MW/CLL/MCL/NHL zusammen. Die Wirkstoffklasse von Idelalisib wird hier mit Tyrosinkinase-Inhibitor angegeben. Bei Idelalisib handelt es sich um einen selektiven Inhibitor der Delta Isoform der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K- $\delta$ ) und somit um einen Lipidkinase-Inhibitor.	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.
Dossier Modul 2 & 3	In ihrem Dossier verweist Janssen-Cilag mehrfach auf den Wirkstoff Idelalisib. Hierzu möchte Gilead kurz Stellung nehmen:  Der durch den B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg aktivierte Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase)-Signalweg ist an der Weitergabe der BCR-Signale beteiligt. Eine zentrale Rolle bei den B-Zell-Erkrankungen chronische lymphatische Leukämie (CLL) und FL wird der PI3K- $\delta$ -Isoform zugeschrieben. PI3-Kinasen sind Lipidkinasen, welche mit vier verschiedenen Isoformen der	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>katalytischen Untereinheit p110 vorkommen: <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math> und <math>\delta</math> [2, 3]. PI3-Kinasen sind an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen wie Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung, Überleben, Migration und Adhäsion beteiligt [4]. Die Expression der PI3K-<math>\delta</math>-Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hoch reguliert [4].</p> <p>Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, potente niedermolekulare, <math>\delta</math>-Isoform-selektive Inhibitor der PI3-Kinase [5, 6], welcher die Aktivierung des PI3-Kinase-Signalwegs inhibiert. Als Konsequenz der Hemmung werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen verhindert. Die PI3K-<math>\delta</math>-Isoform ist überwiegend in Antikörper-bildenden Zellen aktiv, sodass die Wirkung von Idelalisib primär in den Zielzellen erfolgt [2, 7].</p>	
IQWiG Nutzenbewertung, S. 75	<p>In seiner Nutzenbewertung schreibt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dass „Idelalisib nicht als Chemotherapie im engeren Sinne angesehen“ werden kann.</p> <p>Bei Idelalisib handelt es sich um keine Chemotherapie, auch nicht im weiteren Sinne. Idelalisib gehört zur Gruppe der niedermolekularen Kinase-Inhibitoren. Anders als Chemotherapien, die unspezifisch wirken, greifen Kinase-Inhibitoren (sog. „<i>small molecules</i>“) zielgerichtet in den Pathomechanismus der Erkrankung ein [8].</p>	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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)
Dossier Modul 1	<p>In Modul 1 verweist Janssen-Cilag auf ein <i>Black Box Warning</i> der Food and Drug Administration (FDA) für den Wirkstoff Idelalisib.</p> <p>Hierzu möchte Gilead Sciences folgendes anmerken:            Die Beurteilung der Arzneimittel durch die FDA für den US-Markt und durch die European Medicines Agency (EMA) für den europäischen Markt basiert in der Regel auf den gleichen klinischen Daten, ist jedoch als unabhängig voneinander zu betrachten. Ziel der Beurteilung der Daten sowohl durch die FDA als auch die EMA ist die sichere und wirksame Anwendung der Arzneimittel. Unabhängig davon können durch eine verschiedene Herangehensweise bei der Beurteilung der Daten unterschiedliche Produktinformationen, die US-Produktinformation (USPI) für den US-Markt und die Summary of Product Characteristics (SmPC) für den europäischen Markt, für das gleiche Arzneimittel resultieren. Dabei sind beispielsweise unterschiedliche Bezeichnungen der Patientengruppen/Anwendungsgebiete bzw. der Einschluss verschiedener Populationen oder auch unterschiedliche Schwerpunkte bei der Beurteilung der Sicherheitsinformationen möglich. Für die Sicherheitsinformationen sind die Abschnitte der Fachinformation 4.3. <i>Gegenanzeigen</i> (absolute Kontraindikationen) sowie 4.4. <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</i> (relative Kontraindikationen) essentiell. Basis aller Einschätzungen zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels</p>	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>für den europäischen Markt, sowohl nationaler Zulassungsbehörden als auch von HTA/Erstattungsbehörden, sollte die europäische Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) sein. In der SmPC für Idelalisib wurde eine Therapieunterbrechung bei Schweregraden für Nebenwirkungen bzw. Dosisanpassung bei Normalisierung des Schweregrades der Laborparameter/Nebenwirkungen (Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) sowie entsprechende Warnhinweise in Abschnitt 4.4 für Transaminase-Erhöhungen, Diarrhoe/Colitis und Pneumonitis als adäquat erachtet.</p> <p>Die FDA <i>Guidance for Boxed Warnings in the Prescription Drug Labeling in the US</i> (Abschnitt 4.4) beschreibt, wann <i>Boxed Warnings</i> für die US-Produktinformation angewendet werden [9]:</p> <p>(1) <i>There is an adverse reaction so serious in proportion to the potential benefit from the drug (e.g., a fatal, life-threatening or permanently disabling adverse reaction) that it is essential that it be considered in assessing the risks and benefits of using the drug OR</i></p> <p>(2) <i>There is a serious adverse reaction that can be prevented or reduced in frequency or severity by appropriate use of the drug (e.g., patient selection, careful monitoring, avoiding certain concomitant therapy, addition of another drug or managing patients in a specific manner, avoiding</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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><i>use in a specific clinical situation) OR</i></p> <p>(3) <i>FDA approved the drug with restrictions to ensure safe use because FDA concluded that the drug can be safely used only if distribution or use is restricted.</i></p> <p>Basierend auf diesen drei Situationen und dem klaren Hinweis im <i>Boxed Warning</i> von Idelalisib auf ein entsprechendes Monitoring für Transaminase-Erhöhungen, Diarrhoe/Colitis und Pneumonitis nachfolgender Therapieunterbrechung sowie Dosisreduktion oder dem Abbruch der Therapie, scheint der 2. Fall für Idelalisib zuzutreffen. Das Exanthem ist im US <i>Boxed Warning</i> im Gegensatz zu den Warnhinweisen in der SmPC nicht erwähnt.</p> <p>In den USA ist es nach dem Erhalt von Daten und entsprechender Evidenz nach FDA-Zulassung möglich, <i>Boxed Warnings</i> entsprechend FDA Beurteilung wieder zu entfernen.</p> <p>In Europa sind durch eine Gesetzesanpassung seit 2011 zunächst alle neuzugelassenen Arzneimittel auf der <i>Additional Monitoring List</i> der EMA. Dies wird auch in der Fachinformation über eine „Schwarze Triangel“ kenntlich gemacht. Darüber hinaus gibt es nach der Zulassung ebenfalls zahlreiche Verpflichtungen Sicherheitsdaten über <i>Periodic Safety Update Reports</i> (PSURs) oder <i>Risk Management Plan</i> (RMP)-Updates nachzuliefern. Daraus können sich bei entsprechenden Signalen zum Sicherheitsprofil</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>Maßnahmen ableiten, wie beispielsweise zusätzliche Sicherheitsinformationen in der Fachinformation oder <i>Post Authorisation Safety Studies</i>.</p> <p>Die SmPC Guideline, welche für die Europäische Union gilt, sieht keine speziellen <i>Boxed Warnings</i> vor, die dem gesamten Produktinformationstext vorangestellt sind. Sie ermöglicht jedoch im Abschnitt 4.4 <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</i> für die Anwendung entsprechende Warnhinweise auf-zunehmen, die der Patientensicherheit dienen.</p> <p>Im Rahmen eines europäischen Risikobewertungsverfahrens (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004), welches im März 2016 gestartet wurde und derzeit noch nicht abgeschlossen ist, wurden in einer Interim-Fachinformation zu Zydelig unter Abschnitt 4.4 <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</i> Abschnitte zu „Schwerwiegenden Infektionen“ und „Neutropenie“ ergänzend aufgenommen [1].</p>	
IQWiG Nutzenbewertung, S. 28	<p>In seiner Nutzenbewertung verweist das IQWiG auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und schreibt, dass die Gabe von Bendamustin plus Rituximab (B+R) auf die Behandlung von Patienten mit Spätrezidiven beschränkt sei.</p> <p>Ein Blick auf die Leitlinien der DGHO, die zum Zeitpunkt der</p>	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>Studienplanung/-durchführung gültig waren, zeigt jedoch, dass die Fachgesellschaft vor der Markteinführung von Ibrutinib und Idelalisib durchaus auch für die Behandlung von Patienten mit Frührezidiv eine Therapie mit B+R oder andere Chemoimmuntherapien empfohlen hat [10].</p> <p>Mit dem Markteintritt der neuen Substanzen Idelalisib und Ibrutinib Ende 2014 wurden die Leitlinien überarbeitet [11]. Anders als die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegte „patientenindividuelle Chemotherapie, bevorzugt in Kombination mit Rituximab“ empfehlen die aktuellen Leitlinien bei Patienten im Frührezidiv ausschließlich Ibrutinib und Idelalisib und gar keine Chemotherapie mehr.</p>	
IQWiG Nutzen- bewertung, S.29 & Dossier Module 3 & 4	<p><u>Chemotherapie-Eignung:</u></p> <p>Der Begriff der Eignung eines CLL-Patienten für eine Chemotherapie ist nicht allgemein gültig definiert. Das Krankheitsbild der CLL ist extrem heterogen und insofern die Therapie patientenindividuell sehr unterschiedlich.</p> <p>In den CLL-Leitlinien der DGHO werden Patienten unterschieden in „fit/go-go“, „unfit/slow-go“ und „gebrechlich/no go“ [11]. Der Begriff der Chemotherapie-Eignung taucht nicht auf. Es ist jedoch davon auszugehen, dass vor allem Patienten mit einer zu schlechten gesundheitlichen Verfassung nicht mehr für Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>Bei Vorliegen einer 17p-Deletion ist von einer mangelnden</p>	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>Wirksamkeit der herkömmlichen Chemoimmuntherapien auszugehen, jedoch nicht unbedingt von einer körperlichen Verfassung, welche weitere Chemotherapien prinzipiell ausschließen würde.</p> <p>Im Dossier zu Idelalisib (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135, Anwendungsgebiet A) wurden die folgenden Kriterien definiert, die ein Patient erfüllen musste (ein oder mehrere Kriterien), um als Chemotherapie-ungeeignet zu gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarkschäden, wie z. B. Grad <math>\geq 3</math> Neutropenie oder Thrombopenie mit Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie</li><li>– Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min</li><li>– Relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS <math>&gt; 6</math>)</li><li>– Diese Kriterien sind identisch zu den im Protokoll der Studie GS-US-312-0116 definierten Einschlusskriterien hinsichtlich der Nichteignung der Patienten für eine Chemotherapie.</li></ul>	



Stellungnehmer: Gilead Sciences

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A	<p><u>Netzwerkmetaanalyse:</u></p> <p>Im Dossier zu Ibrutinib werden für Teilpopulation 1a Ergebnisse einer Netzwerkmetaanalyse der Studien PCYC-1112-CA, OMB114242 und GS-1101 (Anm.: der korrekte Name der Studie lautet GS-US-312-0119) präsentiert. Studie GS-1101 enthält z. T. auch Patienten, die als ungeeignet für weitere Chemotherapien zu betrachten sind. Somit ist es prinzipiell problematisch, die Ergebnisse dieser Patienten ohne weiteres innerhalb von Teilpopulation 1a heranzuziehen. Darüber hinaus ist eine hinreichende Ähnlichkeit der verschiedenen Studien bzw. Studienpopulationen nicht in allen Aspekten gegeben. Studie OMB114242 war beschränkt auf Patienten mit (Fludarbin-)refraktärer CLL; Studie GS-1101 war beschränkt auf Patienten mit refraktärer oder frührezidivierter CLL (Progress &lt;2 Jahre); in Studie PCYC-1112-CA konnten dagegen prinzipiell auch Patienten mit einem Spätrezidiv eingeschlossen werden. Ein weiterer relevanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmern wird durch das <i>Overall Survival</i> der Patienten im Ofatumumab-Arm deutlich. In Studie OMB114242 und Studie GS-1101 war die mediane Überlebensdauer mit 19,2 bzw. 19,4 Monaten im Ofatumumab-Arm ähnlich [12, 13]. Dagegen zeichnet sich im Ofatumumab-Arm in Studie PCYC-1112-CA eine längere Überlebensdauer ab (vgl. Abbildung 4-10 [14]); der Median war bei der vorgelegten Analyse noch nicht erreicht. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten in Studie PCYC-1112-CA eine bessere Prognose aufwiesen. Beim</p>	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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>Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unterscheidet sich die Operationalisierung der verwendeten Studienergebnisse. Während der Netzwerkmetaanalyse das vom unabhängigen Reviewkomitee (IRC)-bewertete PFS von Studie GS-1101 zugrunde liegt, wurde für Studie PCYC-1112-CA und Studie OMB114242 stattdessen jeweils das Prüfarzt-bewertete PFS herangezogen (obwohl für die primäre Auswertung in beiden Studien das IRC-bewertete PFS vorgesehen war). Da die Prüfarzte in diesen Studien, anders als das IRC, keine verblindete Bewertung des PFS durchführten, ist das Prüfarzt-bewertete PFS im Gegensatz zum IRC-bewerteten PFS möglicherweise verzerrt. Die Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse geben vor, dass Ibrutinib im Vergleich zu Idelalisib+Ofatumumab mit hoher Wahrscheinlichkeit bessere PFS-Ergebnisse aufweist. Bei direkter Betrachtung des IRC-bewerteten PFS für Ibrutinib vs. Ofatumumab mono in Studie PCYC-1112-CA (Hazard Ratio 0,22 [0,15;0,32]) und für Idelalisib+Ofatumumab vs. Ofatumumab mono in Studie GS-1101 (Hazard Ratio 0,27 [0,19;0,39]) ergeben sich dagegen keine nennenswerten Unterschiede. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences

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)
Dossier Modul 3A	<u>Zur Kostendarstellung von BSC:</u> Nicht nur wie im Dossier von Janssen-Cilag angeführt bei der Nutzenbewertung von Idelalisib, sondern auch bei den Nutzenbewertungen von Regorafenib, Enzalutamid, Vismodegib, Vandetanib, Crizotenib, Ipilimumab hatte der GBA die Kosten von BSC als patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [15-20].	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.
Dossier Modul 3A	Tabelle 3-27: Kosten von Idelalisib  – Die Kosten für eine N2 Packung mit 60 Tabletten (Apothekenabgabepreis aus GKV-Perspektive) belaufen sich auf 4.837,55€  – Nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen die Kosten bei 4.562,78€ (4.837,55 € - 273,00 € - 1,77 €)	Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.
- [2] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:1008-18.
- [3] Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE, Kashishian A, Steiner B, Johnson AJ, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood*. 2011;117(2):591-4.
- [4] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [5] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malign Rep*. 2014;9(1):33-43.
- [6] Markham A. Idelalisib: First Global Approval. *Drugs*. 2014.
- [7] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:997-1007.
- [8] Seiler T, C.M. W. Moderne Therapiekonzepte bei chronischer lymphatischer Leukämie. *Trillium Krebsmedizin*. 2015;24(3).
- [9] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. 2011.
- [10] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [11] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
- [12] Clinicaltrials.gov. NCT01313689 - Ofatumumab vs Physician's Choice in Subjects With Bulky Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.
- [13] Robak T., Wach M., Jones J.A., Owen C., Brown J.R., Menter A.R., et al. Results of a phase 3 randomized controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *20th Congress of the European Hematology Association* 2015.
- [14] Janssen-Cilag GmbH. Ibrutinib (IMBRUVICA®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A: Chronisch lymphatische Leukämie. 2016.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib. 2014.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. 2015.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. 2014.

[18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. 2012.

[19] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. 2013.

[20] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. 2012.

## 5.5 Stellungnahme von Medac GmbH

Datum	<< 20. Mai 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Ibrutinib/IMBRUVICA >>
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Neubewertung von Ibrutinib aufgrund Überschreiten der 50 Millionen Euro Grenze</b></p> <p>Ibrutinib hat die 50 Millionen Euro überschritten und wird aus diesem Grund in der frühen Nutzenbewertung neu bewertet. Parallel zu der Aufforderung eines neuen Dossiers, hat Ibrutinib eine neue Indikation als Orphan Drug (Morbus Waldenström) erhalten. Für diese Indikation wäre ein Orphan Drug „Dossier“ nötig gewesen. Zusätzlich hätte Ibrutinib in der Indikation „Morbus Waldenström“ einen Zusatznutzen erhalten. Durch das Überschreiten der 50 Millionen Euro Grenze muss auch in dieser Indikation ein vollständiges Dossier abgegeben werden. Zusätzlich werden durch den G-BA zugelassene Vergleichstherapien bestimmt gegen den sich der Wirkstoff in der frühen Nutzenbewertung vergleichen muss. Die Zulassungsstudie PCYC-1118E ist eine einarmige Phase II Studie, die ohne Randomisierung durchgeführt wurde. Mit diesem Studiendesign besteht keine Möglichkeit einen Zusatznutzen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG zu erhalten. Möglicherweise werden dadurch Innovationen nicht in den Markt eingeführt und stehen dann in der Behandlung seltener Erkrankungen nicht zur Verfügung. Welche Möglichkeiten hat der G-BA diesen Sachverhalt durch seine Verfahrensordnung zu ändern?</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Wechselwirkungen von Ibrutinib mit neuen orale Antikoaganzien (NOAK)</b></p> <p>Welche zusätzlichen Untersuchungen werden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt, um die Wechselwirkungen zwischen den NOAK und Ibrutinib zu beschreiben. In der Fachinformation von IMBRUVICA werden unter Punkt 4.4 über blutungsassoziierte Ereignisse berichtet. [1]</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

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



## Literaturverzeichnis

[1] Fachinformation Ibrutinib

## 5.6 Stellungnahme von Roche Pharma AG

Datum	20.05.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica Anwendungsgebiet: Chronisch lymphatische Leukämie
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Linda Sarah Hoffmann, Dr. Ulrich Dünzinger, Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Fragestellung 1a „Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ vorgelegten direktvergleichenden Daten der Studie CLL3001 werden vom G-BA abgelehnt, da die Intervention im Vergleichsarm von der vom G-BA bestimmten ZVT abweicht.</p> <p>Im Dossier begründet der pU die Abweichung, dass die Chemotherapie in der Studie nicht patientenindividuell gewählt wurde, sondern auf Bendamustin festgelegt wurde, mit Ergebnissen einer Analyse von Routinedaten aus der Behandlung von CLL-Patienten [1]. Diese Studie bildet den Versorgungsalltag in Deutschland ab, in dem die Mehrheit der Zielpopulation mit einer Chemo-Immuntherapie bestehend aus Bendamustin und Rituximab behandelt wird. Die Kombination aus Bendamustin und Rituximab wird in Leitlinien für die Zielpopulation empfohlen [2, 3].</p> <p>Daher sollten die Ergebnisse der Studie CLL3001 zumindest für die Teilpopulation gewürdigt werden, für die eine Chemo-Immuntherapie mit Bendamustin + Rituximab infrage kommt bzw. die im klinischen Alltag mit dieser behandelt würde.</p>	<p>Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht. Darüber hinaus bleibt offen, ob und inwieweit die Kombination von Bendamustin und Rituximab eine geeignete Operationalisierung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p>
<b>Patientenrelevanz Rezidiv und Krankheitsfreies Überleben</b>	

Stellungnehmer: Dr. Linda Sarah Hoffmann, Dr. Ulrich Dünzinger, Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier werden Daten zur Gesamtansprechrade dargestellt. Für die Teilpopulation mit kompletter Remission kann die Zeit des Krankheitsfreien Überlebens dargestellt werden, welche mit der kompletten Remission beginnt und durch ein Rezidiv oder Tod beendet wird.</p> <p>Dieser Zeitraum des Krankheitsfreien Überlebens ist als patientenrelevant zu betrachten, da durch die Therapie eine komplette Remission erreicht wird an die sich ein Zeitraum definitionsgemäß ohne jegliche Krankheitszeichen anschließt. Die Aufrechterhaltung bzw. Verlängerung des Krankheitsfreien Überlebens ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens Therapieziel im Sinne des Patienten [4].</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

## Literaturverzeichnis

1. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol.* 2015;33(1):15-22. doi: 10.1002/hon.2139. PubMed PMID: 24733536; PubMed Central PMCID: PMC4406436.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, et al. DGHO Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Stand November 2014. 2014;2014(28.11.2014):Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-84. doi: 10.1093/annonc/mdv303. PubMed PMID: 26314781.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Epub Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO.

## 5.7 Stellungnahme von AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Datum	23.5.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ibrutinib ist seit Mitte Oktober 2014 in Deutschland zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete umfassen erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie die Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Des Weiteren ist Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzellymphom (MCL) indiziert. Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde das Anwendungsgebiet um die Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, ergänzt.</p> <p>Durch das Erreichen der 50 Mio € Umsatzgrenze wurde der Hersteller mit Beschluss vom 15.10.2015 aufgefordert, einen vollständigen Nachweis nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V für alle zugelassenen Anwendungsgebiete darzulegen (1).</p> <p>Der G-BA veröffentlichte am 02.05.2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung (2).</p> <p>AbbVie möchte zu dieser Nutzenbewertung in vier Punkten Stellung nehmen.</p> <p><b>1) Bendamustin in Kombination mit Rituximab für die Zweitlinienbehandlung der CLL stellt eine patientenindividuelle</b></p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapie dar</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde seitens des IQWiGs für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Kritikpunkt war, dass eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab nicht als <i>eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab</i>, angesehen wird.</p> <p>Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) wird dagegen in den aktuellen Leitlinien der DGHO als Rezidivtherapie sowohl für die sogenannten „fitten“ und „unfitten“ Patienten im Spätrezidiv ohne Deletion 17p oder TP53-Mutation empfohlen (3). Hintergrund dieser Empfehlung ist u.a. die CLL2M Studie der DCLLSG, die für rezidierte und refraktäre CLL-Patienten eine Ansprechrate von 59,0% (95% CI, 47,3% - 70,0%) und ein ereignisfreies Überleben von 14,7 Monaten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten gezeigt hatte (4).</p> <p>In einer Registerstudie aus Deutschland wurden Routinedaten von 860 Patienten mit CLL aus dem Zeitraum von Mai 2009 und August 2013 ausgewertet. Diese Analyse der Routinebehandlungen von CLL-Patienten in onkologisch-hämatologischen Schwerpunktpraxen hat ergeben, dass in der Zweilinietherapie BR die häufigste Therapie darstellt (55 %), gefolgt von FCR (11 %), Bendamustin-Monotherapie (9 %) und Chlorambucil (6 %) (5).</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowohl aus Sicht der Leitlinie als auch aus Sicht des Versorgungsalltages als geeignete, patientenindividuelle und zweckmäßige Therapie für die Behandlung rezidivierter und refraktärer CLL angesehen werden kann.</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2) Patientenrelevanz der Gesamtansprechrates (ORR, objective response rate)</b></p> <p>Das Gesamtansprechen (definiert gemäß iwCLL-Leitlinien) setzt sich zusammen aus: der kompletten Remission (complete response/remission = CR) und der partiellen Remission (partial response/remission) (6). Die iwCLL erachtet das Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission für den Patienten als klinisch bedeutsam (7).</p> <p>Die definitionsgemäß erfassten Parameter stellen unserer Ansicht nach alle patientenrelevante Endpunkte dar: die Reduktion der Lymphadenopathie um mindestens 50%, Reduktion der Leber- und Milzgröße um mindestens 50%, Absenken der Lymphozytenzahl um mindestens 50% im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn, Verbesserung der Knochenmarksfunktion im Vergleich zu Therapiebeginn sowie weitgehende Normalisierung der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins bzw. eine mindestens 50%ige Verbesserung im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn. Das Verschwinden der B-Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) ist für den Patienten von großer Bedeutung. Durch das Erzielen einer Remission wird das Wohlbefinden des Patienten, geringere Fatigue sowie ein geringeres Risiko von Komplikationen und relevanten Begleiterkrankungen hervorgerufen (6-11). Das Risiko von Blutungen wird in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozytenzahl eliminiert. Das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Sepsen wird durch die Normalisierung der Neutropenie reduziert (7, 12, 13).</p> <p>Die Qualität des Ansprechens scheint sich darüber hinaus in zeitabhängige Variablen umzusetzen: In der CLL8-Studie der DCLLSG konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Remission auch ein besseres progressionsfreies Überleben und sogar Gesamtüberle-</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben haben (14).</p> <p><b>3) Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS, progression free survival)</b></p> <p>Der Endpunkt PFS stellt nach Ansicht von Experten in der Therapie von CLL-Patienten einen validen Studienendpunkt dar (7). Neben dem möglichen Einzelereignis Tod, der durch den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben abgebildet wird, definiert PFS auch das erneute Fortschreiten der Erkrankung nach einem erfolgten Therapieansprechen (6, 7). Die Patienten nehmen den Krankheitsprozess wieder deutlich wahr. Die Kriterien für einen Krankheitsprogress bilden allesamt patientenrelevante Symptome: Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie (sehr häufiges Auftreten), Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose. Beispielsweise sind Lymphadenopathien nicht nur meist schmerzhaft, sondern konfrontieren den Patienten mit seiner Erkrankung. Die Organvergrößerungen beeinträchtigen das Wohlbefinden des Patienten. Des Weiteren bedeutet ein Progress für den Patienten eine direkte Konfrontation mit einem möglichen tödlichen Ausgang der Erkrankung, der für den Patienten durch den Progress greifbarer wird. Umgekehrt heißt progressionsfreies Überleben, dass der Patient nicht mit dieser möglicherweise fatalen Folge der CLL konfrontiert wird. Somit wirkt sich auch diese Komponente des progressionsfreien Überlebens direkt auf das Wohlbefinden des Patienten aus.</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass sowohl das progressionsfreie Überleben, als auch die Gesamtansprechrate aus den oben genannten Gründen als patientenrelevante Endpunkte in der Bewertung berücksichtigt wer-</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 wurde bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte beim PFS und auch bei der Erhebung der Ansprechrate nicht nur symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den sollten.	
<p><b>4) Idelalisib in Kombination mit Rituximab stellt eine patienten-individuelle Therapie dar</b></p> <p>Auf Seite I-60 der Nutzenbewertung wird beschrieben, dass Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei der Kostenberechnung der ZVT zu Patientenpopulation 1a nicht berücksichtigt wird:</p> <p><i>Für die Teilpopulation 1a stellt der pU die Kosten für 5 verschiedene Regime dar: 1) Idelalisib und Rituximab 2) Bendamustin und Rituximab (B-R) 3) Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R) 4) Chlorambucil und Rituximab (Clb-R) 5) Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP) Der G-BA bestimmt unter anderem Idelalisib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 1b). In diesem Zusammenhang wird Idelalisib nicht als Chemotherapie im engeren Sinne angesehen und kann somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 1a herangezogen werden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab gemäß den Leitlinien der DGHO für alle Patientengruppen im Rezidiv, außer für gebrechliche Patienten, empfohlen (3). Diese Therapieempfehlungen stützt sich u.a. auf die Zulassungsstudie, die zeigte, dass alle Patientengruppen mit rezidivierter CLL, unabhängig von Risikofaktoren, von einer Therapie mit Idelalisib plus Rituximab gegenüber der Monotherapie mit Rituximab profitieren (15-18).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oftmals Komorbidität-</p>	<p>Die Anmerkung wird zu Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten haben oder aufgrund der vorangegangenen Therapielinie(n) nur eine reduzierte Knochenmarksreserve besitzen, sind Chemotherapiefreie Behandlungen bei vielen Patienten indiziert und können als patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie angesehen werden. Idelalisib in Kombination mit Rituximab kann daher nach unserer Auffassung und entsprechend der Leitlinie der DGHO durchaus als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 1a herangezogen werden. Somit sollte Idelalisib in Kombination mit Rituximab für die Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilpopulation 1 a berücksichtigt werden.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Einstellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ibrutinib 2015 [letzter Zugriff am 11.Mai 2016]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2355/2015-10-15\\_AM-RL-XII\\_Einstellung-Ibrutinib\\_2015-08-01-D-178\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2355/2015-10-15_AM-RL-XII_Einstellung-Ibrutinib_2015-08-01-D-178_BAnz.pdf).
2. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung) 2016 [letzter Zugriff am 11.Mai 2016]. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/>.
3. Clemens-Martin Wendtner PD, Michael Gregor, Richard Greil, Wolfgang Ulrich Knauf, Ron Pritzkeleit, Johannes Schetelig, Michael Steurer, Stephan Stilgenbauer. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2014 [letzter Zugriff am 11.Mai 2016]. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@view/html/index.html).
4. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66.
5. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Munz M, et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological oncology*. 2015;33(1):15-22.
6. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;159:541-64.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-56.
8. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:102-4.
9. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *British journal of haematology*. 2008;143:690-7.
10. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
11. Wendtner CM. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(22):1162-5.
12. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand J Haematol Suppl*. 1973;18:3-286.
13. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Aust N Z J Med*. 1990;20(1):44-50.
14. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.

15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997-1007.
16. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma.* 2009;50(2):171-8.
17. Rai KR. Therapeutic potential of new B cell-targeted agents in the treatment of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of hematology & oncology.* 2015;8:85.
18. Ysebaert L, Feugier P, Michallet AS. Management of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapies. *Current opinion in oncology.* 2015;27(5):365-70.



## 5.8 Stellungnahme von Novartis Pharma GmbH

Datum	23. Mai 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

**Präambel:**

Am 02.05.2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 386 zu Ibrutinib gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Ibrutinib &lt;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-Immuntherapie nicht geeignet sind&gt; wurden im vorliegenden Nutzenbewertungsbericht (IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016) verschiedene Schlussfolgerungen zur Vergleichstherapie gezogen.</p> <p>Hierzu nimmt Novartis wie nachfolgend Stellung.</p>	
<p>Der IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.4 zu Fragestellung 1a im Abschnitt Direkter Vergleich:</p> <p><i>„In keiner der Leitlinien wird B-R als bevorzugte Wahl gegenüber weiteren dort aufgeführten Therapieoptionen für die Zielpopulation genannt. Der pU belegt nicht, dass B-R für einen Großteil der Studienpopulation die geeignetste Therapie darstellte.“</i></p> <p><b>Novartis Position:</b> Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) für die CLL sehen die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (B-R) als bevorzugte Therapieoption für Patienten über 65 Jahren in der Erstlinienbehandlung vor. In einer Untersuchung konnte des Weiteren gezeigt werden, dass in Deutschland über 70% der neu diagnostizierten CLL Patienten mit B-R als erstem Regime versorgt werden.</p> <p>[1] Zudem wird bei Spätrezidiven in der aktuellen DGHO Leitlinie</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowohl für die fitten wie für die weniger fitten Patienten eine Wiederholung der Primärtherapie oder eine andere Chemoimmuntherapie (inklusive B-R) empfohlen. [2]. Aufgrund des medianen Alters der Studienpatienten von 64 bzw. 63 Jahren im Ibrutinib bzw. Placebo Arm ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patienten über 65 Jahren war und somit eine Therapie mit B-R im Spätrezidiv individuell durchaus angezeigt gewesen war. [3]</p> <p><b>Fazit:</b> Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Zweitlinientherapie der CLL bei Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ist eine Wiederholung oder Erstgabe von B-R für einen großen Teil der Patienten eine Standardtherapieoption.</p>	<p><u>Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</u></p> <p>Die Therapie der rezidivierenden oder refraktären CLL ist geprägt von patientenindividuellen Entscheidungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie. Die vorhandene Evidenz zeigt, dass auch Patienten in der zweiten Therapielinie von der Kombination eines Chemotherapeutikums mit Rituximab profitieren. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist insbesondere nach längerer Remissionsdauer möglich. Patienten mit refraktärer CLL zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Vortherapie ist für diese Teilpopulation in der Regel nicht angezeigt.</p>
<p>Der IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.4 zu Fragestellung 1a im Abschnitt Indirekter Vergleich nach Bucher:</p> <p><i>„Im Ofatumumab-Arm der Studie PCYC-1112-CA betrug die Behandlungsdauer maximal 24 Wochen. Im Ofatumumab-Arm der Studie OMB114242 wurden Patienten bis zu 48 Wochen lang behandelt. Wegen der maßgeblich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den vom pU vorgelegten Datenschnitten ist somit die für einen Brückenkomparator nötige ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Ofatumumab-Armen beider Studien nicht gegeben. Darüber hinaus entspricht eine 48-wöchige Ofatumumab-Gabe nicht der Zulassung. Diese sieht eine Ofatumumab-Gabe für maximal 24 Wochen vor.“</i></p> <p><b>Position Novartis:</b> Die im IQWiG Bericht getroffene Aussage über Ofatumumab, die Zulassung „...sieht eine Ofatumumab-Gabe für maximal 24 Wochen vor.“ gibt den Sachverhalt unzureichend wider.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zugelassene maximale Anwendungsdauer von Ofatumumab kann gemäß Fachinformation Arzerra® deutlich länger sein und im Anwendungsgebiet der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) bis zu 48 Wochen betragen. [4]</p> <p>In der EU ist Arzerra® (Ofatumumab) in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin zugelassen für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind sowie für die Behandlung von Patienten mit refraktärer CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. [4] Gemäß Fachinformation Arzerra® darf Ofatumumab zur Therapie bei nicht vorbehandelten CLL Patienten „...bis zu einem Maximum von 12 Zyklen (die Dauer jedes Zyklus beträgt 28 Tage)“ verabreicht werden. [4] Dies entspricht einem zugelassenen maximalen Behandlungszeitraum von 336 Tage oder 48 Wochen in diesem Anwendungsgebiet. Entsprechend gibt der IQWiG Bericht den Sachverhalt der Zulassung mit der Aussage einer Ofatumumab-Gabe für maximal 24 Wochen unter Bezugnahme auf die Fachinformation Arzerra® nicht ausreichend wider.</p> <p><b>Fazit:</b> Novartis empfiehlt die Präzisierung der Angaben im veröffentlichten IQWiG Bericht und Richtigstellung des Sachverhalts bezüglich der maximal möglichen Ofatumumab Anwendungsdauer unter adäquater Berücksichtigung des die Zulassung widergebenden Fachinformationstextes von Arzerra®. [4]</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.5 zu Fragestellung 1a im Abschnitt Indirekter Vergleich nach Bucher:</p> <p><i>„Zudem liegen in der Publikation zur Studie OMB114242 widersprüchliche Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind daher nicht interpretierbar.“</i></p> <p><b>Novartis Position:</b> Die publizierten Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie OMB114242 zeigen für Ofatumumab einen Median von 19,2 Monate versus 14,5 Monate im Vergleichsarm Physician's Choice. Für die zweite Randomisierung im Ofatumumab Arm nach sechs Monaten Behandlung zwischen verlängerter Gabe und Beobachtung betrug das Gesamtüberleben im Median 25,4 Monate unter Ofatumumab versus 17,8 Monate im Beobachtungsarm. Bei Zulassungskonformer Gabe von Ofatumumab bei rezidivierter CLL war das Gesamtüberleben entsprechend im Ofatumumab Arm um 3,3 Monate länger als unter Physician's Choice. [5]</p> <p><b>Fazit:</b> Die vorliegende Publikation zeigt gegenüber Physician's Choice einen klaren Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Ofatumumab bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der IQWiG-Bericht 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.6 zu Fragestellung 1b im Abschnitt Einfluss der Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm:</p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird der Einfluss der zusätzlichen Ofatumumab-Gabe als gering angesehen. Zumindest würde –</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>eine lebensverlängernde Wirkung von Ofatumumab vorausgesetzt – der Effekt zuungunsten von Ibrutinib verzerrt. Für diesen Endpunkt sind somit Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib möglich, allerdings bleibt die Größe des Effekts unklar.“</i></p> <p><b>Novartis Position:</b> In der bereits oben genannten internationalen Phase III Studie OMB114242 bei Fludarabin-refraktärer CLL, die Ofatumumab gegen Behandlung nach Maßgabe des Arztes verglich, wurde eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach Beurteilung durch den Prüfer erreicht, wobei sich ein deutlicher Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den Ofatumumab behandelten Patienten zeigte. [5.] Die Ergebnisse der Zulassungsstudie von Ofatumumab bei Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL legen zudem eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Behandlung verglichen mit historischen Daten nahe (14 bis 15 Monate medianes Gesamtüberleben unter Ofatumumab versus 9 Monate aus historischen Daten). [6]</p> <p><b>Fazit:</b> Ofatumumab zeigt auch in Fludarabin-refraktären Patienten einen deutlichen Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, so dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine lebensverlängernde Wirkung von Ofatumumab vorausgesetzt werden kann.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.8 zu Fragestellung 1b im Abschnitt Nebenwirkungen:</p> <p><i>„Durch die zusätzliche Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm der Studie können UE auftreten, die unter alleiniger BSC gegebenenfalls nicht aufgetreten wären. Die allein auf die Gabe von Ofatumumab</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>zurückzuführenden Anteile an den Gesamtraten der SUE und der schweren UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> sowie an den Abbrüchen wegen UE sind unbekannt.“</i></p> <p><b>Novartis Position:</b> Im Hinblick auf Nebenwirkungen ist festzuhalten, dass von den sehr häufigen unerwünschten Ereignissen unter Ofatumumab (Infektion der unterem und oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Übelkeit, Hautausschlag und Fieber) jenseits der mit den Infusionsreaktionen in Verbindung stehenden Effekten (Übelkeit, Hautausschlag und Fieber), <u>alle im Ofatumumab Studienarm seltener beobachtet wurden</u> als unter Ibrutinib. Das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil entspricht den bekannten Daten und gibt keine neuen Sicherheitshinweise bezüglich Ofatumumab. [4]</p> <p><b>Fazit:</b> Das in der Studie PCYC-1112-CA Ibrutinib versus Ofatumumab beobachtete Nebenwirkungsprofil lieferte keine neuen Sicherheitshinweise hinsichtlich Ofatumumab.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der IQWiG-Bericht Nr. 386 Version 1.0 vom 28.04.2016 schildert auf Seite I.8 zu Fragestellung 2 im Abschnitt Erstlinientherapie bei 17p-Deletion:</p> <p><i>„Darüber hinaus liegen für die Ergebnisinterpretation der Studie die gleichen Probleme vor wie für die Fragestellung 1b. So entspricht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Ofatumumab + BSC) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Idelalisib oder BSC).“</i></p> <p><b>Novartis Position:</b> Im relevanten Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie von CLL Patienten mit 17p Deletion kann die festgelegte</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßige Vergleichstherapie Idelalisib oder BSC nicht als alleinige Behandlungsoption angesehen werden. Patienten mit der Hochrisikodeletion 17p sprechen weniger gut auf die aktuelle Erstlinienstandardbehandlung einer Chemoimmuntherapie an. Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher hier den Einsatz von Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab oder nach Abwägung der Risiken eine allogene Stammzelltransplantation. [2] Zudem ist zu berücksichtigen, dass eine Monotherapie mit Idelalisib nicht dem Zulassungsstatus entspricht, da die Substanz nur in Kombination mit Rituximab zugelassen ist. [7]</p> <p><b>Fazit:</b> Die im IQWiG Bericht angeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien bilden bei Patienten mit 17p Deletion die zugelassenen und empfohlenen Therapieoptionen nicht voll umfänglich ab. Es ist erforderlich, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie alle empfohlenen Therapieoptionen berücksichtigt.</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Knauf W, Abenhardt W, Engel E, Grugel R, Harde J, Jänicke M, Marschner N für die TLN Registergruppe. Erstlinienbehandlung von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie mit BR oder FCR: Erste Verlaufsdaten aus dem prospektiven Tumorregister Lymphatische Neoplasien. DGHO Jahrestagung 2014, Hamburg. Abstract/Poster Nummer P186.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie. November 2014.
3. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy M, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoiloova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MP, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps S, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M for the HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200–11.
4. Novartis 2015. Fachinformation Arzerra® 100 mg / 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2015.
5. Oesterborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo A, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Gorczyca M, Daly S, Chang CN, Lisby S, Gupta I. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016; <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1122783>.
6. Wierda W, Kipps TK, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, Robak T, Furman RR, Hillmen P, Trneny M, Dyer MJS, Padmanabhan S, Piotrowska M, Kozak T, Chan G, Davis R, Losic N, Wilms J, Russell CA, Oesterborg A. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncology* 2010; 28(10): 1749-55.
7. Gilead 2016 Fachinformation Zydelig® Filmtabletten. Stand: März 2016.

## 5.9 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Dabei wurde auch gleichzeitig ein neues Anwendungsgebiet (Morbus Waldenström) bewertet.</p> <p><b>Ibrutinib</b> wird zur <u>(A)</u> Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), des <u>(B)</u> Mantelzell-Lymphoms (MCL) sowie von <u>(C)</u> Morbus Waldenström angewendet. In der zurückliegenden Erstbewertung von Ibrutinib hatte der G-BA für die bereits bestehenden Anwendungsgebiete (A) und (B) jeweils einen Beleg für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen attestiert.</p> <p>Im <u>Anwendungsgebiet (A)</u> wird Ibrutinib bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten angewendet, die (A1) mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder (A2) als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist. Der G-BA unterscheidet im Teilanwendungsgebiet (A1) bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in (A1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (zVT: patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie) und (A1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (zVT: Idelalisib oder Best-Supportive-Care). Im Teilanwendungsgebiet (A2) legt</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der G-BA die zVT Idelalisib oder Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen im Anwendungsgebiet (A) als nicht belegt an. Für Teilanwendungsgebiet (A1a) hatte der Hersteller einen direkten und mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt, die allesamt als ungeeignet abgelehnt wurden. Laut Angaben des IQWiG wurde die Vergleichstherapie im direkten Vergleich nicht adäquat umgesetzt, da die Behandlung nicht patientenindividuell eingesetzt wurde. Die indirekten Vergleiche wurden u.a. aufgrund der fehlenden Eignung der Studiendaten des Brückenkomparators – maßgeblich durch fehlende Ähnlichkeit – abgelehnt. Für Teilanwendungsgebiet (A1b) hatte der Hersteller einen direkten Vergleich gegenüber Ofatumumab vorgelegt, der jedoch nicht der Festlegung der zVT entsprach. Nach Überprüfung der möglichen Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse auf die Fragestellung stellte das IQWiG beim Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Dieser müsse jedoch in der Abwägung gegenüber einem potenziell geringeren Nutzen in der Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie gegenüber einem potenziell höheren Schaden aufgewogen werden, sodass der Zusatznutzen nicht belegt wäre. Für Teilanwendungsgebiet (A2) (Erstlinientherapie) wurden nach Aussagen des IQWiG keine relevanten Daten vorgelegt. Dies wurde insb. damit begründet, dass in die vorgelegte Studie vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden und die Dosierung des Vergleichsarmes relevant von der Fachinformation abweichen würde.</p> <p>Im <u>Anwendungsgebiet (B)</u> wird Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) angewendet. Als zVT hat der G-BA patientenindivi-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>duelle, optimierte Therapie festgelegt. Das IQWiG unterteilt die Nutzenbewertung in zwei Fragestellungen. Für (B1a) Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellt, stellt das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen fest, maßgeblich aufgrund von Vorteilen beim Gesundheitszustand und schweren Nebenwirkungen. Für (B1b) Patienten, für die Temsirolimus keine oder eine nachrangige Therapieoption darstellt, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt. Hier wurden laut IQWiG keine Daten vorgelegt.</p> <p>Im <u>Anwendungsgebiet (C)</u> wird Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström angewendet, die (C1) mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder (C2) zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Als zVT hat der G-BA patientenindividuelle, optimierte Therapie festgelegt. Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Teilanwendungsgebiet (C1) hatte der Hersteller einen historischen Vergleich auf Basis nicht kontrollierter Studien vorgelegt. Dieser wurde als ungeeignet abgelehnt, da er auf einer selektiven Datenauswahl beruhen würde. Für Teilanwendungsgebiet (C2) hatte der Hersteller nach Aussagen des IQWiG keine relevanten Daten vorgelegt.</p>	
<p><b>Ablehnung der randomisiert-kontrollierten Studie CLL3001 im Teilanwendungsgebiet (A1a) nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Für die Fragestellung A1a „Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ hatte der Hersteller u.a. einen direkten Vergleich vorgelegt, der vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt wurde. Laut Angaben des IQWiG wurde diese</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>direkt vergleichende randomisiert-kontrollierte Studie CLL3001 nicht herangezogen, da sie keinen Vergleich von Ibrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaube. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA lautet: <i>„Eine patienten-individuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.“</i></p> <p>1. Laut IQWiG entspräche u.a. der Vergleichsarm (Placebo + B-R) noch der Interventionsarm (Ibrutinib + B-R) den Zulassungsvoraussetzungen. Die Begründung des IQWiG lautet: <i>„Nach Aussage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [6] ist Bendamustin in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit CLL weder in Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen.“</i></p> <p>Die Interpretation des IQWiG zum Kontrollarm (Bendamustin + Rituximab + Placebo) der Studie CLL3001 ist im Stellungnahmeverfahren kritisch zu hinterfragen. Die Zulassungsvoraussetzungen von Bendamustin lauten: <i>„Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist“</i>. Zugleich lautet die maßgebliche Zulassung von Rituximab: <i>„MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.“</i> Somit ist nach Auffassung des vfa die <u>Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab über die Zulassung des Kombinationspartners Rituximab abgedeckt.</u></p>	<p>Die Studie CLL3001 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist und somit diese Kombination nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist. In den für die verfahrensgegenständliche Zulassung relevanten Studien wurde Ibrutinib stets als Monotherapie untersucht. Darüber hinaus bleibt offen, ob und inwieweit die Kombination von Bendamustin und Rituximab eine geeignete Operationalisierung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Argumentation des IQWiG zum Interventionsarm kann nach Auffassung des vfa ebenfalls nicht gefolgt werden. Die Kombinationstherapie Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab (B-R) wurde im Interventionsarm der <u>experimentellen</u> Studie CLL3001 untersucht. Es kann somit keine zwingende Voraussetzung sein, dass die Zulassung von Bendamustin die Kombinationstherapie mit Ibrutinib vor der Durchführung der experimentellen Studie bereits abgedeckt hat. Diese Forderung des IQWiG ist somit nicht sinnvoll.</p> <p>Eine abweichende Auslegung des oberen Sachverhalts seitens des IQWiG und des G-BA wäre zudem <u>inkonsistent</u> im Vergleich zu anderen Verfahren. So wurde z.B. in der Dossierbewertung (A13-08) zum Wirkstoff Aflibercept die Kombinationschemotherapie FOLFIRI (5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und auch vom IQWiG akzeptiert. Dies, obwohl Irinotecan nicht in der maßgeblichen Indikation zugelassen war („ohne vorausgegangene Chemotherapie“) und damit eine Zulassung lediglich über den Kombinationspartner 5-Fluorouracil („im Rahmen einer Polychemotherapie“) gegeben wäre.</p> <p>2. Eine weitere Begründung des IQWiG für den Ausschluss der Studie CLL3001 war, dass im Kontrollarm die Vergleichstherapie nicht patientenindividuell entschieden wurde, sondern alle Patienten einheitlich Bendamustin + Rituximab erhielten. Zwar kann nach Auffassung des IQWiG die Kombination aus Bendamustin + Rituximab für eine Teilpopulation eine Option darstellen, jedoch nicht die alleinige. Dabei habe der Hersteller den Beleg nicht erbracht, dass Bendamustin + Rituximab die „geeignetste Therapie“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darstelle.</p> <p>Der Argumentation des IQWiG kann nicht gefolgt werden, da nach Auffassung des vfa der <u>verwendete Komparator</u> nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehört und die vom G-BA bestimmte <u>zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes adäquat abbildet</u>.</p> <p>Eine abweichende Auslegung dieses Sachverhalts seitens des IQWiG und des G-BA wäre <u>inkonsistent</u> im Vergleich zu anderen Verfahren. So wurde z.B. im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab eine Studie akzeptiert, in der eine einheitliche Ipilimumabtherapie im Kontrollarm als zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie darstellt.</p>	
<p><b>Abwägungsentscheidung nicht sachgerecht (A1b)</b></p> <p>Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilanwendungsgebiet [A1b]) hat der G-BA die zVT Idelalisib oder Best-Supportive-Care (BSC) festgelegt. Der Hersteller hat einen direkten Vergleich gegenüber Ofatumumab vorgelegt (Studie PCYC-1112-CA), welcher nach Aussagen des IQWiG nicht der Festlegung der zVT entspricht.</p> <p>Das IQWiG hat dennoch überprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf die Fragestellung A1b übertragbar sind. Grundlage hierfür war, dass in beiden Studienarmen BSC als Begleitmedikation gegeben wurde (Ibrutinib + BSC gegenüber Ofatumumab + BSC). Auf Endpunktebene wurde dann vom IQWiG der potenzielle Einfluss der</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für die vorliegende Patientenpopulation die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA vor. Als Operationalisierung des Kriteriums der Ungeeignetheit für eine Chemotherapie werden die Ergebnisse der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten herangezogen (Ibrutinib + BSC: 34 Patienten, Ofatumumab + BSC: 25 Patienten). Von dieser Teilpopulation sind jedoch nicht alle Patienten der Gesamtpopulation umfasst, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, insbesondere auch weil Patienten mit 17p-Deletion ohne nähere Begründung nicht eingeschlossen wurden. Die Gesamtpopulation hingegen umfasst eine unbestimmte Anzahl an Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzlichen Ofatumumab-Gabe im Vergleichsarm eingeschätzt. Der vfa begrüßt ausdrücklich ein solches Vorgehen, da das IQWiG den Versuch unternimmt, die best verfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Der Hersteller hatte für die Fragestellung Auswertungen in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten vorgelegt, bei denen nach Aussagen des IQWiG davon ausgegangen werden kann, dass eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Dennoch kritisiert das IQWiG diese Auswahl damit, dass möglicherweise ein „unbekannter Anteil von relevanten Patienten“ nicht berücksichtigt würde. Das IQWiG überprüfte deshalb zudem, ob die Ergebnisse von weiteren durch den Hersteller gebildeten Teilpopulationen der Studie, von den Ergebnissen der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten abweichen würden. Dies könne nach Ansicht des IQWiG „einen Hinweis“ dafür liefern, dass die „wahren Effekte“ möglicherweise quantitativ unterschiedlich ausfallen könnten.</p> <p>Nach Überprüfung der Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse auf die Fragestellung sowie der Überprüfung eines möglichen Einflusses durch „einen unbekanntes Anteil von nicht berücksichtigten relevanten Patienten“ stellte das IQWiG beim Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Dabei geht das IQWiG davon aus, dass der Effekt von Ibrutinib im Vergleich zu BSC durch die zusätzliche Gabe von Ofatumumab nicht überschätzt wird und damit eine konservative Schätzung darstellt. In der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten ist der Effekt in seiner Größenordnung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,06; 0,62]; 0,002) als „sehr groß“ zu bewerten.</p>	<p>Der in der Studie verwendete Komparator Ofatumumab bildet darüber hinaus die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Die Herleitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen ist unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen allerdings trotzdem möglich. Die Ergebnisse können herangezogen werden, da der Einfluss der Anwendung von Ofatumumab, zusätzlich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, als gering eingeschätzt wird. Im vorliegenden Fall kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten im Vergleichsarm gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie untertherapiert wurden. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus den vorgelegten Nachweisen möglich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Bewertung der Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen geht das IQWiG dann jedoch davon aus, dass keine verwertbaren Daten vorliegen würden. Nach Ansicht des IQWiG könne hier eine Verzerrung zugunsten von Ibrutinib nicht ausgeschlossen werden und sichere Aussagen wären demnach nicht möglich. Das IQWiG argumentiert, dass insgesamt nicht auszuschließen wäre, dass dem positiven Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben potenziell negative Effekte in der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen gegenüberstünden, wobei das IQWiG hierbei im Detail einen „potenziell geringeren Nutzen“ in der Morbidität (Nachteil für die Endpunkte Appetitlosigkeit und Diarrhö) und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Nachteil für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionales Empfinden) sowie einen „potenziell höheren Schaden“ (schwerwiegende UE / schwere UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) proklamiert. Insgesamt sieht das IQWiG in der Gesamtabwägung der Ergebnisse – trotz des sehr großen Vorteils beim Gesamtüberleben – den Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies damit, dass „ein höherer Schaden einen Mortalitätsvorteil aufwiegen kann“.</p> <p>Das IQWiG-Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ ist aus Sicht des vfa nicht nachvollziehbar. Das IQWiG stellt einen <u>sicher</u> festgestellten Zusatznutzen beim Gesamtüberleben aufgrund eines <u>potenziell</u> vorliegenden höheren Schadens bei Morbidität, QoL bzw. UE vollständig infrage. Ein <u>größerer Schaden</u> ist aber, wie auch vom IQWiG selbst festgestellt, <u>nicht belegt</u>. Die IQWiG Aussage über einen <u>tatsächlich</u> vorliegenden größeren Schaden ist deshalb sehr unsicher und rechtfertigt, aus Sicht des vfa, eine Aufhebung des großen positiven Ef-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fekts beim Gesamtüberleben <i>nicht</i>.</p> <p>Des Weiteren ist die <u>begründende Aussage</u> des IQWiG, wonach „ein höherer Schaden einen Mortalitätsvorteil aufwiegen kann“ in vielerlei Hinsicht nicht nachvollziehbar.</p> <p>Zum einen beschreibt die Aussage nicht den vorliegenden Sachverhalt, da die Sicherheit des mutmaßlichen Schadens nicht berücksichtigt wird. Es ist nicht die Frage, ob und inwieweit „ein höherer Schaden einen Mortalitätsvorteil aufwiegen kann“, sondern inwieweit „ein <u>potenziell</u> höherer Schaden einen <u>sicheren</u> Mortalitätsvorteil aufwiegen kann.</p> <p>Zum anderen bleibt intransparent, auf welcher Grundlage die begründende Aussage getroffen wurde. Die Sinnhaftigkeit in dieser besonderen Situation muss deshalb grundsätzlich angezweifelt werden. Insbesondere gilt die Frage zu klären, ob bei der Abwägungsentscheidung auf Basis einer solchen Begründung auch Patienten eingebunden waren, die diesen Sachverhalt in der vorliegenden Weise bewertet haben. Wäre dies nicht der Fall, wären aus Sicht des vfa eine solche Begründung und die daraus resultierende Abwägungsentscheidung nicht sachgerecht. Bei solchen Abwägungsentscheidungen muss die Patientenperspektive berücksichtigt werden.</p> <p>Zusammenfassend ist im Teilanwendungsgebiet (A1b) die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ nicht sachgerecht, da ein sicher festgestellter großer Zusatznutzen beim Gesamtüberleben vorliegt. Aus Sicht des vfa, kann dieser nicht aufgrund der „unsicheren Datenlage“ bei anderen Endpunkten vollständig infrage gestellt werden, auch wenn diese Daten einen „möglichen Schaden“ nicht sicher</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausschließen können. Die Unsicherheit mit der das IQWiG einen vermeintlich höheren Schaden postuliert, muss in der Abwägungsentscheidung berücksichtigt und sinnvoll gewichtet werden. Dies bedarf auch einer Einbindung von Patienten, um ein sachgerechtes Gesamturteil zu gewährleisten.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

Keine Literatur



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von  
Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Juni 2016  
von 14.00 Uhr bis 15.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Graebert

Herr Metin

Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Schmeding

Herr Dr. Watzke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr von Götz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Skorupa

Frau Dr. Göbel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Dünzigen

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

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer

Herr Prof. Dr. Wendtner

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Fetscher

Frau Dr. Hübner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss im Unterausschuss Arzneimittel zum Stellungnahmeverfahren zu Ibrutinib im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, wobei das Wort „früh“ hier das falsche Wort ist. Wir hatten ja schon ein Verfahren; aber da die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschritten ist, müssen wir eine entsprechende Bewertung nach den normalen Regularien vornehmen.

Gegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Ihnen allen ja bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Janssen-Cilag GmbH als Hersteller, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, medac GmbH, AbbVie Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll zunächst die Anwesenheit der zur heutigen Anhörung angemeldeten Teilnehmer feststellen – ich gehe alphabetisch nach den jeweiligen Firmen und Institutionen vor –: für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Fetscher und Frau Dr. Hübner, für die DGHO Herr Professor Stilgenbauer und Herr Professor Wendtner, für Gilead Frau Schmeding und Herr Dr. Watzke, für Janssen Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Graebert, Herr Metin und Herr Dr. Tomeczkowski, für medac Herr Dr. Erdmann und Herr von Götz, für Novartis Frau Dr. Skorupa und Frau Dr. Göbel, für Roche Frau Dr. Hoffmann und Herr Dr. Dünzigen sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals ganz herzlich.

Wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb immer Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen.

Wir haben es heute mit drei Indikationen zu tun – wir müssen versuchen, das in der Bewertung auch ein bisschen auseinanderzuhalten –: zum einen mit der chronischen lymphatischen Leukämie, dann mit dem Mantelzell-Lymphom und dann mit Morbus Waldenström. Der pharmazeutische Unternehmer hat gleich die Gelegenheit zu einleitenden Bemerkungen.

Mich würde im ersten Indikationsgebiet, bei der chronischen lymphatischen Leukämie, vor allen Dingen die Fragestellung interessieren, ob Idelalisib noch eine adäquate zVT im Rahmen dieser Teilpopulation ist. Darauf muss man sicherlich einige Gedanken verwenden. Dann ist die Frage zu diskutieren, ob die aufgetretenen Nebenwirkungen den Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. Hier soll es ja noch Daten zu den Nebenwirkungen geben. Dann ist die Frage wichtig, ob die Ergebnisse der vorbehandelten Patienten aus der Teilpopulation 1b auf nichtvorbehandelte Patienten übertragen werden können. Das ist sicherlich auch diskussionswürdig. Dann müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, dass nach dem Zulassungstext Bendamustin in Kombination mit Rituximab zugelassen ist, Ibrutinib in Kombination mit den beiden vorgenannten Wirkstoffen aber nicht. Deshalb ist die Frage spannend, ob die Studie CLL3001 für die Bestimmung des Zusatznutzens in der Teilpopulation 1a herangezogen werden kann oder nicht.

Im zweiten Indikationsgebiet ist sicherlich diskussionswürdig, ob das Ausmaß der aufgetretenen Effekte einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt angesichts des Umstandes, dass ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben nicht gesehen wurde.

Im dritten Indikationsgebiet ist für mich wichtig, ob sich aus dem aktualisierten historischen Vergleich ein Zusatznutzen ableiten lässt. Wir sollten über den Stellenwert der einarmigen Studie und über die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Das nur so ganz grob. Damit haben wir, glaube ich, auch genug für die nächste Stunde, vielleicht auch für die nächsten anderthalb Stunden. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Werte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Diese nehmen wir sehr gerne wahr.

Ich möchte ganz kurz einen Überblick geben über das, was wir vortragen wollen: Nach einer kurzen Vorstellung meiner Kollegen möchte ich eine Einleitung machen – eine ganz kurze; das verspreche ich Ihnen – über Wirkmechanismus und Zahl der Patienten, die wir in den Studien haben, um dann die drei Anwendungsgebiete, die wir haben – CLL, MCL, Morbus Waldenström – der Reihe nach durchzugehen. Der Schwerpunkt wird bei der CLL mit den drei Teilpopulationen, die wir haben, liegen.

Damit komme ich zunächst zur Vorstellung. Da ist zunächst in der Mitte Herr Dr. Jörg Tomczkowski, Hauptverantwortlicher für das Dossier, dann ganz außen Herr Dr. Klaus Sebastian Graebert aus der medizinischen Abteilung sowie Herr Hidayet Metin, der als Methodiker ebenfalls am Dossier beteiligt war. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen in Deutschland den Bereich Marktzugang.

Bereits in den ersten für die Zulassung relevanten Studien, die auch Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Ibrutinib waren, hat sich eine hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit über alle Anwendungsgebiete für Ibrutinib gezeigt. Mit den zusätzlichen Daten, die wir im vorliegenden Dossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, wird dieses Bild nun bestätigt, was ich hier gleich zusammenfassen möchte.

Ausgangspunkt der Wirkung von Ibrutinib ist die Inhibition der Bruton-Tyrosin-Kinase, die für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals ein essenzielles intrazelluläres Protein ist. Diese Ansatzstelle bei der Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ist in der klinischen Versorgung bisher einzigartig. Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome beteiligt.

Das Potenzial von Ibrutinib können Sie daran erkennen, dass im Entwicklungsprogramm insgesamt sechs Phase-III-Studien für B-Zell-Erkrankungen laufen. Im hier zur Bewertung vorliegenden Dossier haben wir die Evidenz für drei Indikationen vorgelegt: für die chronisch lymphatische Leukämie bei vorbehandelten Patienten und nichtvorbehandelten Patienten, wenn eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, für vorbehandelte Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie bei Morbus Waldenström bei vorbehandelten und nichtvorbehandelten Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Seit dem 26. Mai 2016 liegt auch eine Zulassung in der Erstlinientherapie bei CLL vor. Das wird aber Gegenstand eines bevorstehenden Verfahrens sein.

Insgesamt liegen bislang Daten aus vier Phase-III-Studien mit 756 mit Ibrutinib behandelten Patienten vor. Mit der kommenden Aktualisierung der Fachinformation wird dort die Zahl von 1.117 Patienten vermerkt sein, aus denen die Sicherheit von Ibrutinib ermittelt wurde. Drei dieser Studien wurden bisher zur frühen Nutzenbewertung eingereicht.

Der G-BA hat drei Populationen innerhalb der CLL definiert: Bei der Population 1a handelt es sich um vorbehandelte Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Vorbehandelte Patienten, die für eine Chemotherapie nicht mehr geeignet sind, entsprechen der Population 1b. Die dritte Teilpopulation, die Population 2, umfasst die nichtvorbehandelten Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation.

Für alle drei Teilpopulationen haben wir Daten aus der Studie mit dem Namen RESONATE vorgelegt. Darauf will ich einmal kurz eingehen. In dieser Studie wird Ibrutinib mit Ofatumumab bei vorbehandelten Patienten verglichen.

Sie umfasst erstens Patienten mit einer Deletion 17p bzw. TP53-Mutation, sodass die Studie aus unserer Sicht aussagekräftig für die Population 2 ist.

Sie umfasst zweitens Patienten, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen. Wir haben eine sehr strenge Definition gewählt, um die Eignung für eine Chemotherapie auszuschließen. Wir haben diese Definition in der schriftlichen Stellungnahme genau beschrieben, und ich werde das später auch noch einmal darstellen. Diese Studienpopulation erlaubt damit eine Aussage zum Zusatznutzen in der Population 1b.

Drittens umfasst die Studie Patienten, die offensichtlich für eine Chemotherapie geeignet waren, sodass wir diese Studie auch für Analysen zum Zusatznutzen von Ibrutinib in der Teilpopulation 1a heranziehen konnten.

Wir haben bei der Aufbereitung dieser Studie insbesondere die Diskussion und viele Fragen aus der Anhörung vom 9. März des letzten Jahres aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren für Ibrutinib in der Indikation CLL aufgegriffen. Damals ging es einmal um die Frage, ob die Patienten in dieser Studie mit einer patientenindividuellen Chemotherapie im Vergleichsarm besser therapiert worden wären als mit Ofatumumab. Für die Population 1a hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie „patientenindividuelle Chemotherapie, wenn möglich in Kombination mit Rituximab“ festgelegt. Da ist jetzt die wichtige Frage: Welchen Zusatznutzen hat Ibrutinib im Vergleich zu Chemotherapie?

Hier sind wir jetzt in der glücklichen Lage, dass wir erstens mit einer zweiten vergleichenden Phase-III-Studie Daten vorlegen können. Diese Studie ist die Studie, die Sie schon erwähnt haben, die CLL3001 oder HELIOS-Studie, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab gegenüber Bendamustin/Rituximab verglichen wurde. Diese direkt vergleichende Studie erlaubt also den Vergleich gegen Chemotherapie.

Zweitens wurde kurz vor Fertigstellung des vorliegenden Dossiers die Studie mit dem Erstautor Österborg publiziert – ich werde sie kurz als Österborg-Studie bezeichnen –, welche Ofatumumab mit Physician's Choice vergleicht. Über den Brückenkompator Ofatumumab ermöglicht sich ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Ibrutinib aus der RESONATE-Studie und Physician's Choice. Hier haben wir also auch einen Vergleich mit patientenindividueller Chemotherapie, zum überwiegenden Anteil in Kombination mit Rituximab. Auf diese Analyse werde ich gleich noch ausführlich zurückkommen.

Drittens sind wir in der glücklichen Lage, dass uns aus zwei Studien Daten auf Patientenebene vorliegen, was einen Vergleich von Ibrutinib mit der Chemotherapie Bendamus-

tin/Rituximab bei sehr guter Anpassung der Basischarakteristika der Patienten ermöglichte. Aus der RESONATE-Studie wurde der Ibrutinib-Arm mit dem Bendamustin/Rituximab-Arm aus der HELIOS-Studie auf der Basis von patientenindividuellen Daten verglichen. Durch die Verwendung der patientenindividuellen Daten können Unterschiede in den zwei Studienarmen angeglichen werden, die eine systematische Verzerrung bewirken könnten, sodass die Validität des Vergleiches erhöht wird. Auch hier also ein Vergleich von Ibrutinib mit der am häufigsten verabreichten Chemotherapie.

Der G-BA hat uns in der vergangenen Woche schriftlich mitgeteilt, dass die Kombination von Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab aus seiner Sicht nicht von der momentan für vorbehandelte Patienten mit CLL bestehenden Zulassung umfasst ist, was möglicherweise zur Konsequenz hätte, dass die Studie HELIOS vom G-BA nicht zur Bewertung herangezogen werden könnte. Aus unserer Sicht lässt der derzeitige Zulassungsstatus jedoch auch den Einsatz in der Kombination zu, da weder die Monotherapie noch die Kombinationstherapie spezifiziert werden, sondern die Formulierung allgemein gehalten wurde. Daher sind wir der Auffassung, dass die Daten der HELIOS-Studie auch für die hier vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. In einem bereits laufenden und von uns zur Aufnahme der Kombinationsdaten aus der HELIOS-Studie in Punkt 5.1 der Fachinformation beantragten Variationsverfahren wird die EMA den Zulassungstext in Kürze konkretisieren und dabei sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie explizit machen.

Die formale Frage der Zulassung stellte auch das IQWiG. Allerdings war hier die Frage ausschlaggebend, ob die Kombination Bendamustin/Rituximab in dieser Indikation zugelassen sei. Das IQWiG vertrat die Auffassung, dass für B/R keine Indikation vorliegt. Es kam daher zu der Ansicht, dass wir keine geeigneten Daten vorgelegt haben, um in der Population 1a den Zusatznutzen zu belegen, da formal die Studie CLL3001, also die HELIOS-Studie, wegen der vermeintlich fehlenden Zulassung von Bendamustin/Rituximab nicht zur Bewertung herangezogen werden kann. Weiterhin hinterfragte das IQWiG die Eignung von B/R als Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die die patientenindividuelle Therapie ist. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme ausführlich begründet, warum wir sowohl die Zulassung für gegeben erachten als auch Bendamustin/Rituximab für einen geeigneten Vertreter der zVT halten; das möchte ich daher hier nicht ausführlich wiederholen.

Zurück zu den Ergebnissen aus den Studien und den indirekten Vergleichen. Wir haben ja drei Vergleiche, den direkten und zwei indirekte. Aus allen drei Vergleichen ergibt sich insgesamt ein konsistentes Bild einer hochwirksamen Therapie mit Ibrutinib mit einem deutlichen Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit, zum Teil sogar mit geringeren Nebenwirkungen von Ibrutinib.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Studienteilnehmern, die eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten haben, war dabei vergleichbar mit derjenigen, die eine Kombination von Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab erhalten haben. Im Vergleich mit einer B/R-Therapie war eine Ibrutinib-Monotherapie mit einer statistisch signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Im indirekten Vergleich zeigt sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens sogar ein dramatischer Effekt der Therapie unter einer Ibrutinib Monotherapie im Vergleich zu B/R. Aufgrund des dramatischen Ausmaßes des Effekts ist davon auszugehen, dass dieser Effekt nicht durch mögliche Limitationen des indirekten Vergleichs verursacht worden sein könnte. Der Vergleich erlaubt auch eine Einschätzung des Verträglichkeitsprofils der Ibrutinib-Monotherapie im Vergleich zur Therapie mit B/R. So zeigt sich eine deutliche Über-

legenheit der Ibrutinib-Monotherapie, insbesondere bei schweren unerwünschten Ereignissen.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf hinweisen, dass bei diesem indirekten Vergleich Daten zu Ibrutinib in Monotherapie verwendet werden, die mit Bendamustin/Rituximab verglichen werden. Die oben genannte Frage des Zulassungsstatus von Ibrutinib kann also keinen Einfluss auf die Bewertbarkeit dieser Analyse haben.

Dasselbe Bild einer hochwirksamen und gut verträglichen Substanz zeichnet der adjustierte indirekte Vergleich, in dem eine Ibrutinib-Monotherapie mit der zVT, nämlich einer patientenindividuellen Chemotherapie, verglichen wird. Ein solcher Vergleich wurde in der Anhörung zur ersten Bewertung von Ibrutinib am 9. März des Vorjahres von Herrn Professor Wörmann gefordert. Er wies darauf hin, dass man für einen indirekten Vergleich von Ibrutinib mit einer patientenindividuellen Chemotherapie eine Studie benötigt, die Ofatumumab mit patientenindividueller Chemotherapie vergleicht. Genau eine solche Studie ist, wie schon gesagt, die Studie von Österborg, die nach der ersten Nutzenbewertung publiziert wurde.

Wie im Dossier dargestellt, zeigt dieser nach Bucher adjustierte indirekte Vergleich, dass die Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie mit einer Verringerung des Sterberisikos um bis zu 85 Prozent verbunden ist. Bei einer derart deutlichen Verringerung des Sterberisikos ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Verringerung des Sterberisikos durch mögliche Limitationen eines adjustierten indirekten Vergleichs verursacht wurde. Für diesen Vergleich haben wir zunächst innerhalb der RESONATE-Studie eine Population identifiziert, die nahezu den Basischarakteristika der Österborg-Studie entspricht. Das erlaubt einen methodisch sauberen, nämlich Matching-adjusted indirekten Vergleich. Da die Mehrheit der Patienten – es waren 63 Prozent – im Rahmen der Physician's-Choice-Therapie eine Kombinations-Chemotherapie erhalten haben, kann man davon ausgehen, dass dieser Vergleich auch eine Aussage für die Patienten der Teilpopulation 1a erlaubt. Diese Analyse wurde um Analysen mit der Gesamtpopulation und weiteren Teilpopulationen als Sensitivitätsanalysen ergänzt.

Das verlängerte Gesamtüberleben kann über die Gesamtpopulation und über mehrere Teilpopulationen nachgewiesen werden. Es gibt auch keinen Hinweis auf einen höheren Schaden unter Ibrutinib gegenüber der zVT.

Das IQWiG hat die Vergleichbarkeit der beiden zugrundeliegenden Studien kritisiert. Das sehen wir anders und haben dazu in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen vorgelegt. Aus Sicht des IQWiG handelt es sich bei den Patienten der Österborg-Studie um mindestens doppelt refraktäre Patienten, was nicht der Patientenpopulation, die für eine Chemotherapie geeignet ist, entspricht. Wir haben gezeigt, dass die Anzahl der Vortherapien in beiden Studien vergleichbar ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten – ich hatte die Zahl schon genannt: 63 Prozent – eine Kombinations-Chemotherapie erhalten hat, nicht davon auszugehen, dass es sich mehrheitlich um doppelt refraktäre Patienten im Sinne unserer Population 1b handelt. Alleine aus der Anzahl der Vortherapien lässt sich nicht zwangsläufig schlussfolgern, dass die Patienten auch doppelt refraktär waren.

In der Gesamtschau über alle Analysen hinweg, insbesondere über die zwei indirekten Vergleiche, zeigt sich ein deutlicher Mortalitätsvorteil bei einer guten Verträglichkeit, zum Teil auch zum Vorteil von Ibrutinib. Daraus ergibt sich aus unserer Sicht für die Population der

vorthreatierten Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Kommen wir nun nach Population 1a zur Patientenpopulation 1b, den Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Für diese Population haben wir im Nutzendossier anhand der RESONATE-Studie sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulationen der doppelt refraktären Patienten bzw. der Patienten mit 17p-Deletion eine deutliche Verringerung des Sterberisikos zeigen können. Bei diesen Studienteilnehmern war das Sterberisiko im Ibrutinib-Arm gegenüber dem im Ofatumumab-Arm um über 80 Prozent verringert. Das weist aus unserer Sicht für die Nutzendimension Mortalität in dieser Teilpopulation auf einen erheblichen Zusatznutzen hin.

Für die Population der doppelt refraktären Patienten haben wir ein sehr strenges Kriterium für die Nichteignung für eine weitere Chemotherapie definiert. Die Patienten mussten mindestens einmal innerhalb von 12 Monaten einen Rückfall nach einer Chemo-Immuntherapie und zusätzlich mindestens einmal innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn einen Rückfall nach einer Chemotherapie erlitten haben. Hierbei wurde der Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn an einer erneuten Anti-CLL-Therapie festgemacht. Diese Definition dürfte ungefähr der sonst üblichen Definition von refraktär – das bedeutet Rückfall 6 Monate nach der letzten Dosis – entsprechen. Man kann davon ausgehen, dass Patienten, auf die dieses strenge Kriterium zutrifft, nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind. Daher ist die RESONATE-Studie auch aussagekräftig in der Fragestellung zu 1b.

Auch das IQWiG sieht hinsichtlich der Mortalität einen Zusatznutzen, genauer gesagt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Gleichzeitig sieht das IQWiG aber auch die Möglichkeit für einen geringeren Nutzen und wiegt den nachgewiesenen Mortalitätsvorteil gegen den möglichen Schaden auf. Damit kommt das IQWiG zu dem Urteil, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Ich möchte hier nicht die prinzipielle Frage diskutieren, ob es gerechtfertigt ist, einen nachgewiesenen Nutzen gegen einen potenziellen Schaden aufzuwiegen, sondern möchte hier lieber darlegen, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Teilpopulation bewertbar ist und damit kein derartiges unbestimmtes Potenzial vorliegt, das es rechtfertigt, in dieser Teilpopulation trotz des enormen Mortalitätsvorteils keinen Zusatznutzen zu geben. Schon aufgrund des signifikanten Mortalitätsvorteils zugunsten von Ibrutinib wird deutlich, dass es durch Ibrutinib keine signifikante Häufung von Grad-5-Nebenwirkungen gegeben haben kann.

Wir haben uns zudem die Dauer der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Genesung der Patienten von diesen unerwünschten Ereignissen angeschaut. Die Analyse haben wir in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Es zeigt sich, dass sich Patienten von einer schwerwiegenden Nebenwirkung unter Ibrutinib zum Großteil wieder erholen und dass diese Nebenwirkungen nur über einen kurzen Zeitraum anhalten. Bei den unerwünschten Ereignissen  $\geq$  CTC-Grad 3 zeigte sich, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse in Grad 3 auftrat und nur wenige Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit einem Grad von 4 oder 5 erlitten. Aus unserer Sicht ist das Schadenspotenzial damit nicht dermaßen durch die Gabe von Ofatumumab unbestimmt, dass deshalb ein Zusatznutzen aufgrund des großen Mortalitätsvorteils nicht anerkannt werden könnte.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme dem IQWiG zugestimmt, dass auch die Population der vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p bzw. TP53-Mutation für die Fragestellung in Population 1b zu berücksichtigen ist. Auch für diese Population ist der Überlebensvorteil



gezeigt. Damit sehen wir in der Population 1b, also bei den Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Nun zur dritten Teilpopulation, der Population 2. Es handelt sich um nichtvorbehandelte Patienten mit einer Deletion 17p bzw. TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Diese Patientenpopulation ist durch einen besonders hohen medizinischen Bedarf gekennzeichnet. Ibrutinib ist für diese Patienten die einzige Therapie, die spezifisch für diese Population zugelassen und in der DGHO-Leitlinie empfohlen ist. Idelalisib besitzt auch eine Zulassung in der Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, wenn eine Chemotherapie ungeeignet war und bei ihnen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Wir haben im Dossier die Ergebnisse der bereits genannten RESONATE-Studie bei vorbehandelten Patienten vorgelegt, in die auch Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation eingeschlossen waren. Aus unserer Sicht gibt es keine plausiblen Gründe, warum man nicht auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf unbehandelte Patienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation schließen kann.

Wir haben zudem klinische Daten vorgelegt, die den Einsatz in der Erstlinientherapie bei diesen Patienten stützen. Dazu haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Daten einer Phase-II-Studie, in der nichtvorbehandelte mit vorbehandelten Patienten mit Deletion 17p bzw. TP53-Mutation verglichen werden, dargestellt. Sowohl das Ansprechen auf eine Therapie als auch das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren zwischen vorbehandelten sowie nichtvorbehandelten Patienten nicht unterschiedlich. Das sehen wir als weiteren Beleg für die Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse.

Weiterhin haben wir für die schriftliche Stellungnahme systematisch nach Studien für einen indirekten Vergleich von Ibrutinib zur zVT Best Supportive Care gesucht. Wir konnten eine Studie identifizieren, in der Patienten mit 17p-Deletion lediglich Chlorambucil erhielten, was in heutiger Situation einer Best Supportive Care-Therapie entsprechen würde. Die Daten aus den identifizierten Studien zeigen, dass unter einer Therapie mit Chlorambucil 50 Prozent der Patienten nach 2,2 Monaten eine Progression erlitten haben, während unter der Therapie mit Ibrutinib nur 9 Prozent nach 48 Monaten eine Progression erlitten haben. Der Effekt ist als dramatisch zu bezeichnen, und als solcher ist er nicht in den möglichen Limitationen eines indirekten Vergleichs begründet. Damit ist dieser Vergleich aus unserer Sicht anzuerkennen und für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. – Soweit zur CLL.

Kommen wir zum nächsten Anwendungsgebiet, dem Mantelzell-Lymphom. Hier wird Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL angewendet. Zum Nachweis des Zusatznutzens haben wir im Dossier die direkt vergleichende Phase-III-Studie MCL3001 oder RAY gegen Temsirolimus dargestellt. In der ersten Nutzenbewertung vor gut einem Jahr lag nur eine einarmige Phase-II-Studie vor. Wir waren damals zuversichtlich, dass die Studie MCL3001 die hohen Erwartungen aufgrund der Ergebnisse der Phase-II-Studie bestätigen kann. Dies ist nun eingetroffen.

Die Effekte in den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben aus unserer Sicht jeweils einen Zusatznutzen in der Ausprägung beträchtlich bis erheblich. So waren die Effekte für die Endpunkte „progressionsfreies Überleben“, „Ansprechen“, „Zeit bis zur nächsten Behandlung“, „hämatologische Verbesserung“ und „selbsteingeschätzter Gesundheitszustand“ zugunsten einer Therapie mit Ibrutinib statistisch signifi-

kant. Unter Behandlung mit Ibrutinib berichteten mehr Patienten über eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Temsirolimus. Auch berichteten weniger Patienten unter Ibrutinib über eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität. Ebenso zeigten sich unter einer Therapie von Ibrutinib Vorteile im Sicherheitsprofil.

Das IQWiG erkennt die Studie MCL3001 als geeignet an und erkennt auch einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunktkategorien Morbidität sowie Nebenwirkungen bei Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, an. Das haben wir natürlich sehr gerne bemerkt.

Allerdings wollen wir hier noch einmal auf einen Punkt genauer eingehen: So kommt das IQWiG bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu dem Ergebnis, dass keine verwertbaren Daten vorlägen und folglich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen existiere. Dabei geht es im Wesentlichen um die Anerkennung der Analysen des FACT-Lym. In unserer schriftlichen Stellungnahme gehen wir ausführlich und im Detail auf zahlreiche Kritikpunkte des IQWiG ein. Die nachgereichten Daten bestätigen die bereits vorgelegten Analysen. Auch bei den noch geforderten klinischen Schwellenwerten konnten jeweils signifikante Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung und zum Teil auch für die Zeit bis zur Verbesserung gezeigt werden. Auch die Analysen, bei denen keine validierten Schwellenwerte vorlagen, wiesen signifikante und klinisch relevante Effekte nach den Kriterien des IQWiG nach. Aus unserer Sicht liegt damit auch in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ein Zusatznutzen vor, der mindestens mit beträchtlich einzustufen ist.

Damit sprechen die Daten insgesamt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ibrutinib in der Population der Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuelle Therapie darstellt.

Zum Abschluss noch kurz zum Anwendungsgebiet Morbus Waldenström. Hier wird Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie oder zur Erstlinientherapie von Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, eingesetzt. Wir sind hier in einer vergleichbaren Situation wie für das Anwendungsgebiet der MCL in der Nutzenbewertung vor einem Jahr, indem die Zulassung bereits auf der Grundlage von Phase-II-Daten erfolgte, während die Phase-III-Studie noch läuft. Die Grundlage der Bewertung ist damit nur die einarmige Studie PCYC-1118E. In dieser Studie lebten 95 Prozent der Patienten unter Ibrutinib nach 18 Monaten noch. Im Vergleich zu historischen Daten aus Krankenakten, was in diesem Fall die beste verfügbare Evidenz darstellt, konnte eine Reduktion des Risikos, zu versterben, um circa 70 Prozent ermittelt werden. Auf die Therapie mit Ibrutinib sprachen bis zu 90 Prozent der Patienten an. Zudem konnte bei fast allen Patienten mit Splenomegalie ein Rückgang dieser Splenomegalie festgestellt werden. Aufgrund der sehr begrenzten zugelassenen Therapieoptionen bei Morbus Waldenström stellt die Therapie mit Ibrutinib für sich genommen schon einen Zusatznutzen dar.

Die vorliegenden Daten sprechen aus unserer Sicht für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Damit möchte ich meine Darstellung der vorliegenden Evidenz beschließen und zusammenfassen: Aus unserer Sicht ergibt sich für die CLL ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen und für die MCL ein erheblicher Zusatznutzen. Wie eben gesagt, sehen wir beim Morbus Waldenström einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung beträchtlich.

Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Ich möchte, bevor es Wortmeldungen aus dem Kreis der Frageberechtigten gibt, zunächst eine Frage an die Praktiker, an die Vertreter der DGHO und der AkdÄ, richten.

Die AkdÄ hatte ja nur die CLL bewertet und gesagt, dass für die Gruppe 1a keine verwertbaren Daten vorlägen, weil aus der Studie CLL3001 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib im Vergleich zu Bendamustin und Rituximab ableitbar seien, sondern allenfalls zu Ibrutinib im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Bendamustin und Rituximab.

Dann hatte man bei der Fragestellung 2 auch Probleme mit den Daten. Weil in der PCYC-1112-CA nur vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren, kam die AkdÄ hier dazu, zu sagen, dass für beide Gruppen ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wurde.

In der Gruppe 1b sieht man einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil man hier, auch wenn man durchaus methodische Kritikpunkte sieht, bei den Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben schon Vorteile erkennt, die, wenn überhaupt – so Auffassung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –, eher zuungunsten von Ibrutinib verzerrt seien. Und man sieht im Gegensatz zum IQWiG auch die Vorteile, die für den Endpunkt Mortalität gezeigt werden – vermutlich nicht durch die Toxizität egalisiert.

Zu allen Indikationen hatte sich auch die DGHO geäußert. Ich will das jetzt an dieser Stelle auch aufrufen, damit wir in einem geschlossenen Weltbild diskutieren können, was sich von der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers unterscheidet. Die DGHO ist der Auffassung, dass bei CLL bei den Gruppen 1a, 1b und 2 Ibrutinib zusammen mit Idelalisib und Venetoclax zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit gehört, dass der Zusatznutzen aber nur schwer zu quantifizieren sei, weil hier sehr viele parallellaufende Studien mit unterschiedlichsten zVT nebeneinanderliegen. Das ist schon etwas differenzierter, als es der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat.

Zum Mantelzell-Lymphom sagt die DGHO, dass das Arzneimittel da durchaus eine sehr gute und wahrnehmbare monotherapeutische Wirksamkeit habe, und führt aus, dass es gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten usw. usf. komme. Deshalb geht sie hier eben auch von einem signifikanten Zusatznutzen aus.

Bei Morbus Waldenström sieht die DGHO die einarmige Studie etwas zurückhaltender – ich formuliere es einmal ins Unreine gesprochen – und spricht von einer wenig transparenten Analyse. Sie erkennt zwar an, dass Ibrutinib hier das Arzneimittel mit der höchsten monotherapeutischen Wirksamkeit ist, sieht aber den Zusatznutzen anhand der bisher vorliegenden Daten als nicht quantifizierbar an.

Das einmal so grob die Auffassungen von AkdÄ und DGHO. Ich würde jetzt darum bitten, dass jeweils ein Vertreter der beiden Institutionen vielleicht zwei, drei Takte zu den eigenen Bewertungen sagt, bevor dann insgesamt über die Darstellung diskutiert werden kann. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit der DGHO an. Herr Professor Wendtner, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Bezüglich der CLL, was ja auch den Hauptteil der Stellungnahme der DGHO ausmacht, ist zu sagen, dass wir einen Zusatznutzen in den verschiedenen Kategorien 1a, 1b und 2 sehen. Die Studien sind ja jetzt noch einmal hinreichend beschrieben worden; ich denke, es dreht sich um HELIOS und RESONATE, das brauchen wir hier jetzt nicht zu wiederholen. Aber ich will es vielleicht noch einmal so ein bisschen zugespitzt formulieren. Herr Stilgenbauer und ich sind ja auch für die Leitlinie federführend tätig, die auch im Update hier abgedruckt ist.

Für die Kategorie 2 – 17p, also Hochrisiko-First-Line – ist Ibrutinib derzeit die einzig verfügbare Therapie. Idelalisib ist von der EMA am 18. März sozusagen zurückgenommen worden, Campath® hat die Marktzulassung 2012 verloren. Das heißt, Ibrutinib ist jetzt das einzige Medikament, von der praktischen Seite gesprochen, das wir anbieten können.

Für die Kategorie 1b, also frührezidiv, nicht Chemo-geeignet, ist Ibrutinib neben Idelalisib eine sehr wichtige Option.

Die Diskussion darf sich nun entfalten bei einem Spätrezidiv, was prinzipiell Chemotherapiegeeignet ist; das haben wir auch in der Leitlinie so dargestellt. Ein Rezidiv drei Jahre nach Erstlinie könnten Sie prinzipiell auch erneut Chemo-immun therapieren, also die Kategorie 1a ist sozusagen zu diskutieren.

Bezüglich der anderen beiden Indikationen: Zum Mantelzell-Lymphom – ich denke, da haben Sie es ja auch prägnant auf den Punkt gebracht – liegt die Phase III vor. Es gibt sozusagen klare Punkte in der Lebensqualität, die zugunsten von Ibrutinib sprechen. Wir haben allerdings im Overall Survival – puristisch betrachtet – kein Signifikanzniveau erreicht.

Und zu Waldenström – ich glaube, das war auch von Ihnen schon auf den Punkt gebracht –: Die Phase II ist eben nur eine Phase II, die diesbezüglich auch nur eingeschränkt belastbar ist, und da ist, wie es formuliert wurde, die Analyse eben nicht in jedem Punkt sehr transparent. Da werden wir auf die Phase III warten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – AkdÄ, möchten Sie?

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Nur kurz ergänzend: Wir schließen uns ein bisschen den Zweifeln des IQWiG an, was diese indirekten Vergleiche angeht. Deshalb tun wir uns auch schwer, hier wirklich zu einer Schlussfolgerung zu kommen, wie wir das Medikament an sich bewerten. Wenn man allein die beiden schon genannten Studien nimmt, sind wir, wie Sie schon referiert haben, zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir wirklich keine guten Daten haben.

Bei den Nebenwirkungen fühlen wir uns ebenfalls unsicher, weil in den publizierten Daten Nebenwirkungen von mehr als 5 Prozent und teilweise 10 Prozent, die auftreten, nur referiert werden; das heißt, wir wissen nicht ganz genau, was dahintersteckt. Wenn man an die Idelalisib-Diskussion von vor einem Jahr denkt, dann ist jetzt so etwas Ähnliches passiert, nämlich dass sehr selten auftretende, aber dann schwerwiegende Nebenwirkungen plötzlich zu einer ganz anderen Bewertung führen.

Deshalb sind wir zu der Schlussfolgerung gekommen: Ja, das Medikament könnte wichtig sein, aber wir würden uns eine Begrenzung einer wie auch immer aussehenden Entscheidung auf zwei Jahre und dann eine neue Evaluation von hoffentlich mehr Daten wünschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen? Anmerkungen? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Nachfrage an die AkdÄ bezüglich der CLL3001-Studie. Sie kritisieren einerseits die Kombination, also dass es nur ein Placebovergleich ist, was ja erst einmal berechtigt ist, aber wahrscheinlich formal, wenn wir jetzt einmal diese ganzen Zulassungsdiskussionen außen vor lassen, möglicherweise doch eine Option wäre. Meine Frage richtet sich vor allem darauf, ob die Patienten, die da eingeschlossen worden sind, nicht zu einem guten Teil unterbehandelt werden, weil sie ja eigentlich relativ jung, relativ fit sind und

mit der Bendamustin/Rituximab-Therapie im Kontrollarm eine Therapie bekommen, anstelle der bei fitten Patienten ja eigentlich etwas anderes empfohlen wird. Ich würde gerne einmal Ihre Einschätzung wissen, wie Sie die HELIOS-Studie insgesamt einschätzen – also wenn man sie heranziehen würde –, abgesehen von der Frage, ob da patientenindividuell behandelt worden ist oder eine Zulassung vorliegt.

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Da haben Sie zu einem gewissen Punkt sicherlich recht. Ein wesentlicher Punkt, den auch wir sehen, ist die niedrige Dosierung von Bendamustin. Das heißt, wir haben zwei Probleme: zum einen, ob es die richtige Therapie ist, und zum anderen, ob sie richtig gemacht worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu den verschiedenen Indikationen Fragen und Anmerkungen.

Ich fange mit dem, aus meiner Sicht zumindest, Einfachsten an, nämlich mit Morbus Waldenström. Sie haben dazu jetzt ja neue Kaplan-Meier-Analysen vorgelegt, haben allerdings verschiedenste Punkte, die wir angemerkt haben, überhaupt nicht adressiert. Sie haben eben gesagt, das sei die bestverfügbare Evidenz. Es ist völlig unklar, ob das die bestverfügbare Evidenz ist, weil Sie nach der bestverfügbaren Evidenz gar nicht gesucht haben. Sie haben nämlich lediglich eine Krankenaktenstudie, die für die Eruiierung des Marktpotenzials von Ibrutinib durchgeführt worden ist mit ganz schlechten Rücklaufquoten, referiert, ohne die Methoden dazu hier irgendwie darzustellen. Das haben Sie jetzt auch wieder nicht getan. Insofern sind auch die nachgereichten Daten schlicht und einfach nicht zu verwerten. Es ist auch völlig unklar, was insgesamt an Daten vorhanden ist.

Anmerkung dazu – das gilt auch für die MCL –: Kaplan-Meier-Kurven ohne Numbers at Risk sind schwer zu gebrauchen. Das haben Sie sowohl im Dossier gehabt als auch jetzt wieder in den nachgereichten Unterlagen. Das ist ja so eine Sache, die üblicherweise einfach dazu gehört; das haben Sie nicht gemacht.

Was die MCL ansonsten angeht, also was sich da jetzt bezüglich der Lebensqualität zeigt, da muss man einfach auf die Daten gucken; die muss man sich sicherlich anschauen und bewerten.

Der größte Punkt, zeitlich und inhaltlich, auch bei Ihrer Referierung der eigenen Stellungnahme, ist ja die CLL. Dazu habe ich verschiedene Punkte.

Für die Teilpopulation 1a, also für die Patienten, die für Chemotherapie geeignet sind, ist ja für zwei Vergleiche Ihre Studie 1112 der Ausgangspunkt, zum einen für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator – ich komme gleich noch einmal zurück auf den Brückenkomparator –, und zum anderen für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich mit dem Bendamustin/Rituximab-Arm der anderen Studie, die ja die Dreifachkombination verglichen hat. Sie haben jetzt hier also zwei verschiedene Situationen, nämlich zum einen eine Studie, in der nach Wahl des Arztes verschiedene Therapien gewählt werden konnten; das ist die Ofatumumab-Studie. In dieser Studie haben einige Patienten Chemotherapie bekommen; wie Sie auf die 62 Prozent kommen, können Sie mir vielleicht gleich noch erklären, das kann ich nämlich der Publikation und sonstigen Informationen nicht entnehmen. Jedenfalls sind in dieser Studie ganz konkret höchstens 12 Prozent der Patienten mit Bendamustin/Rituximab behandelt worden, eher weniger, weil 12 Prozent insgesamt nur mit Bendamustin behandelt worden sind und davon teilweise mit einer Monotherapie. Teilweise

sind die Patienten mit einer Kombinationstherapie behandelt worden, wobei unklar ist, ob das in Kombination mit Rituximab war. Also nur der geringste Teil der Patienten ist hier mit Bendamustin plus Rituximab behandelt worden. Den einen Vergleich Ihrer 1112-Studie führen Sie durch mit dieser Therapie, den anderen Vergleich führen Sie durch mit einer Studie, die zwingend Patienten mit Bendamustin plus Rituximab vorgesehen hat. Das passt nicht zusammen. Entweder ist die Studie 1112 für einen Vergleich mit der einen Studie geeignet, oder sie ist geeignet für einen Vergleich mit der anderen Studie; denn die Patienten, die Sie in diese 1112-Studie eingeschlossen haben, müssen ja eine ähnliche Ausgangslage haben, also für die ist entweder Bendamustin/Rituximab in jedem Fall die richtige Therapie, aber sie bekommen eben zum Vergleich Ibrutinib, oder es ist nicht die richtige Therapie, sondern nur im größten Ausnahmefall, kleiner 10 Prozent. Eins von beiden kann nur stimmen. Was stimmt, und an welchen Kriterien machen Sie es fest? Und bitte legen Sie zusätzlich dar, wie Sie auf die 62 Prozent gekommen sind.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Fragen, Herr Kaiser. – Zum ersten Punkt, den Kaplan-Meier-Kurven bei Morbus Waldenström: Wir haben eine einarmige Studie. Dazu haben wir eine orientierende Literaturrecherche gemacht und haben geguckt: Können wir die einarmige Studie mit publizierter Evidenz vergleichen? – Das war uns nicht möglich. Es gibt dieses Register, und wir haben dann gesagt: Okay, dann gucken wir in das Register, ob wir da einen Vergleich machen können. – Sie haben diese Analysen kritisiert, zum Teil auch zu Recht, weil: Wir haben einmal eine Kaplan-Meier-Kurve aus Deutschland vorgelegt, dann für Europa. Wir haben alle Therapien in die zVT eingeschlossen, die dort abgebildet waren. Wir hatten selber argumentiert, dass nur Chlorambucil und R-FCM infrage kommen; R-FCM wurde in dieser Registeranalyse aber gar nicht gemacht. Deswegen hatten wir uns dann entschieden, alles dort einzuschließen. Sie haben kritisiert, dass, weil die Kaplan-Meier-Kurve nur aus Deutschland war, die Übertragbarkeit der amerikanischen Daten, die wir gegengespielt hatten, möglicherweise nicht gegeben ist. Also wir haben die Kritik aufgenommen, haben dann noch einmal eine neue Kaplan-Meier-Kurve gemacht, haben dann die Therapieregime, die Sie vorgeschlagen hatten, von der Sie der Meinung sind, dass die zugelassen sind, also Bendamustin-Monotherapie, Chlorambucil, Cyclophosphamid und R-FCM, in die neue Kaplan-Meier-Kurve eingebracht und haben das dann noch einmal erneut dargestellt, und zwar nicht eingeschränkt auf Deutschland, sondern für Europa. Ansonsten haben wir zu der Registerdatenanalyse noch den Auswertungsbericht des Erhebers der Daten dazugelegt, sodass Sie sehen können, um welche Daten es sich handelt.

Das ist aus unserer Sicht zurzeit die beste verfügbare Evidenz. Wir haben dort eine Hazard Ratio um 0,3 gezeigt, also eine Risikoreduktion in der Mortalität um 70 Prozent. – Das ist das, was wir zu Morbus Waldenström in der jetzigen Situation haben.

Zur zweiten Frage, den Kaplan-Meier-Kurven bei MCL: Auch da haben Sie recht, die Patients at Risk sind dort nicht angegeben. Da sprechen Sie die Kaplan-Meier-Kurven an, die Sie gerne haben wollen für die PRO-Fragebögen. Also da können wir Ihnen nur anbieten, dass wir das jetzt nachreichen.

Zur dritten Frage, wie wir bei der Österborg-Studie auf die 63 Prozent kommen: In Population 1a haben wir einen indirekten Vergleich gemacht über die Brücke Ofatumumab zur patientenindividuellen Therapie, also Physician's Choice, und in der Österborg-Studie sind in der Publikation folgende Therapien angegeben: Bendamustin-Kombinationen 9 Prozent, Alkylator-basierte Kombinationstherapien 28 Prozent, Chlorambucil-kombinierte Therapien

7 Prozent und Fludarabin-kombinierte Therapien noch einmal 12 Prozent. Wenn man das aufaddiert, dann kommt man auf 63 Prozent Chemo-Immuntherapie. Wir haben auch mit der Studiengruppe der CLL diskutiert, ob das hier eine Population ist, die nach wie vor noch für Chemo-Immuntherapie geeignet war. Anhand dieser Therapieregime, die ich gerade vorgelesen habe, haben uns die Meinungsbildner bestätigt, dass das eine Population ist, die nach wie vor für Chemo-Immuntherapie geeignet war. Deswegen haben wir diesen indirekten Vergleich gemacht.

Wir können ja die Österborg-Studie jetzt nicht weiter zuschneiden. Wir können aber unsere Patientenpopulationen weiter anpassen; und das haben wir auch gemacht. Wir haben dann unsere RESONATE-Studie genommen und haben geschaut, wie weit wir die den Patienten aus der Österborg-Studie angleichen können. Da haben wir mehrere Populationen zugeschnitten, also wir haben unsere Gesamtpopulation genommen, wir haben Patienten genommen, die refraktär sind, die zwei Vortherapien hatten, die Bulky Disease hatten, und wir haben auch verschiedene andere Adjustierungen vorgenommen, um möglichst nah an diese Population heranzukommen. Wir haben in der Stellungnahme noch einen Vergleich gemacht – da haben wir auch Ihre Kritik aufgenommen –, wir haben die Patienten, die Population 1b dargestellt haben, also die nach unserer Definition doppelt refraktären, aus unserer Studie rausgerechnet und haben dann auch noch einmal diesen indirekten Vergleich gemacht. Über alle Populationen hinweg sieht man immer einen Mortalitätsvorteil mit einem Hazard Ratio von ungefähr 0,2 bis 0,5.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fetscher, Anmerkung, dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Zu diesem Thema werden wir ja noch kommen, wenn es um die First Line bei diesem Medikament geht; deswegen ist es, glaube ich, sehr wichtig, wie wir das heute hier handhaben. Wir reden ja von einem Medikament, dessen jährlicher Umsatz in Deutschland am Ende im zehnstelligen Bereich liegen wird – europaweit wird das mehr sein. Es klingt ja ein bisschen so, als ob wir ganz viele Leben retten müssen, indem wir ganz schnell eine möglichst breite Zulassung anstreben, nach dem Zitat einer Kölner Kollegin „Ibrutinib schnell für alle“.

Das genaue Gegenteil ist das Ziel dieser Sitzung, nämlich zu differenzieren, welche Indikationen so belegt sind, dass wir sie schon ab diesem Verfahren gemäß diesen etwas künstlichen 1a-, 1b-, 2-Unterteilungen machen wollen. Wir werden bei der First Line sehen, dass man wahrscheinlich noch sehr viel komplexere Auffächerungen vornehmen muss, zum Beispiel in mutierte Patienten, in jüngere Patienten, in fitte Patienten, die dann R-FC kriegen; die laufen unvergleichlich gut, da gibt's gar keinen Vergleich. Das heißt, wir müssen uns jetzt hier im Rezidiv-Setting genau überlegen: Sind wir schon so klug, dass wir so viele Leben retten müssen, indem wir das ganz breit in all diese Bereiche geben, die jetzt ja mit diesem speziellem 1a-, 1b-, 2-System so ein bisschen umrissen sind?

Die einzige Sache, die klar ist, ist – das wurde gerade gesagt –: Bei den TP53-Patienten haben wir hier sozusagen eine Einmalsituation, die brauchen wir nicht so tief zu diskutieren. Die anderen Sachen sind methodisch so schwierig, dass man sich fragt: Wenn das Medikament so gut ist, wie es sich wahrscheinlich in vielen Bereichen auch schon zeigt, dann kann man es sich aber eigentlich auch leisten, unsere Fragen präzise zu beantworten durch Studien, die unsere Fragen direkter und klarer beantworten, als durch die Studien, die hier vor-

gelegt wurden, und muss nicht mit komplizierten überbrückenden Vergleichen eine Zulassung anzustreben, die bei der Qualität der Substanz, die wir alle, glaube ich, sehen, erreichbar ist.

Die Stellungnahme der AkdÄ ist also keine Bewertung der Substanz, sondern eine Bewertung der vorgelegten Evidenz auf Basis der vorgelegten Qualität der Studien. Die Substanz stellt kein Mensch hier infrage; die muss nur, glaube ich, anders in den Markt rein. Das Wichtigste für die Gesellschaft ist, glaube ich, dieses Medikament differenziert zuzulassen. Das hat ja die Fähigkeit, den pharmazeutischen Markt zu revolutionieren, wenn es in beiden Bereichen, First Line und Relaps, breit zugelassen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zum einen: Sie haben meine Frage, warum Sie meinen, die Studie einmal für die eine Population im Vergleich anwenden zu können und einmal für den anderen Vergleich, nicht beantwortet.

Zum anderen: Ich habe mir fast gedacht, dass Sie die Tabelle 2 aus der Publikation herangezogen haben und die Werte aufsummiert haben. Unter der Tabelle steht allerdings: Die Patienten konnten auch mehrfache Therapien bekommen haben. – Es geht aus der Tabelle überhaupt nicht hervor, dass Sie die aufaddieren können. Wie kommen Sie darauf, die aufzuaddieren? Haben Sie da vielleicht mit der Studiengruppe, mit den Sponsoren etc. Rücksprache gehalten, dass das auf jeden Fall so geht? Haben Sie andere Informationen, die Sie nicht zitiert haben?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Sie können auch die Therapien nehmen, von denen Sie sicher sagen können, dass das Therapien sind, die nicht mehr bei Patienten eingesetzt werden, die für Chemotherapie geeignet sind, und dann sehen Sie, dass das der kleinere Anteil ist.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben nicht verstanden, was ich gesagt habe, oder ich habe mich vielleicht nicht richtig ausgedrückt. Wenn Sie addieren, Alemtuzumab-Kombinationstherapie –

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Die haben wir nicht addiert.

**Herr Dr. Kaiser:** – und Alkylator-Kombinationstherapie, wie kommen Sie dann auf die 63? Dann machen Sie noch einmal die Rechnung genau vor, bitte.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Wir haben die Chemo-Immuntherapien, die hier angegeben sind, aufaddiert, also die, die ich gerade vorgelesen habe, und Alemtuzumab-basiert eben nicht. Wir haben nur die Kombinationstherapien genommen. Also immer, wenn eine Alkylator-basierte Therapie in Kombination, Bendamustin in Kombination, Chlorambucil in Kombination oder Fludarabin in Kombination gegeben wurde, haben wir die Anteile genommen und aufaddiert. Das ist der überwiegende Anteil dieser Patienten. Der geringere Anteil sind wirklich die Therapien, die für Patienten – bei Alemtuzumab würde man sagen: Okay, das ist ein Patient, der kommt für Chemotherapie nicht mehr infrage – nicht geeignet sind; das sind hier 26 Prozent, dann die Glukokortikoide mit 7 Prozent. Damit kommen Sie auf 33 Prozent. Die Rituximab-Monotherapien sind hier noch einmal 5 Prozent.



Die Patienten, die keine Chemotherapie gekriegt haben, stellen eben den geringeren Anteil. Bei denen müsste man davon ausgehen, dass sie für Chemotherapie nicht mehr geeignet waren. Die restlichen haben Chemotherapie gekriegt in Kombination; das ist der überwiegende Anteil, über 60 Prozent, und die sehen wir als Chemotherapie-geeignet an.

Zu der anderen Frage: Wir haben unsere Studie so zugeschnitten, dass wir die doppelt Refraktären genommen haben. Dafür haben wir eine sehr strenge Definition genommen. Die haben wir in 1b dargestellt – das war der kleinere Anteil –, und die restlichen aus der Studie haben wir in 1a für den indirekten Vergleich genommen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich versuche es noch einmal. Zunächst zur ersten Frage zu der Anzahl der Therapien. Sie haben also die Kombinationstherapien aus den einzelnen Zeilen nach Typ genommen und aufaddiert, zum Beispiel die 12 der Alkylator-basierten Therapie – Alkylanzien –, und dann haben Sie noch die 9 Prozent zum Beispiel von Bendamustin aufaddiert plus verschiedene andere, die dort noch genannt sind. Richtig? In der Summe kommen Sie dann auf 63 Prozent, wenn Sie Rituximab wegnehmen, kommen Sie auf 58 Prozent. Ist das korrekt? War das Ihre Vorgehensweise?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Ja.

**Herr Dr. Kaiser:** So, und dazu noch einmal meine Rückmeldung: In der Studie wird beschrieben, dass die Patienten nicht nur eine Therapie bekommen haben, sondern gegebenenfalls mehrere, und dann werden die Patienten ja auch mehrfach genannt. Das heißt, ein einfaches Aufaddieren der Kombinationstherapien, wie Sie es gemacht haben, ist nicht möglich, um zu beschreiben, wie viele Patienten der Studie eine Chemotherapie bekommen haben. Deswegen meine konkrete Frage: Haben Sie andere Informationen, die über diese Publikation hinausgehen, entweder durch eine andere Publikation oder durch direkte Ansprache an den Sponsor? – Zur zweiten Frage komme ich gleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Metin, Sie hatten sich noch gemeldet? Na, Herr Tomeczkowski macht es. Scheint eine dankbare Frage zu sein; wenn so ein Gequengel da hinten bei der Antwort ist, dann ist es immer simpel. – Bitte schön.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen-Cilag):** Also aus unserer Sicht hat der überwiegende Anteil dieser Patienten Chemo-Immuntherapie bekommen. Weitere Informationen außer den Informationen, die in der Publikation sind, haben wir nicht. Es gibt auch keine weiteren Informationen, die darauf hinweisen, dass diese Patienten doppelt refraktär waren. Sie haben Recht, die waren einmal refraktär – das sagt auch schon der Titel der Studie –, aber das zweite Kriterium, um doppelt refraktär zu sein, was eigentlich auch Voraussetzung für die Ofatumumab-Zulassung ist, das wird auch hier nicht erfüllt. Aus meiner Sicht können Sie nicht einfach aus der Anzahl der Vortherapien schließen, dass die doppelt refraktär waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, dass Sie das noch einmal erwähnen. Das haben wir auch nicht gemacht, sondern wir haben beschrieben, dass unter der Annahme, dass so viele Therapien gegeben sind in Kombination, die Patienten eine Refraktärität haben mussten, um hier eingeschlossen zu werden, dass man hier bei einigen Patienten von einer doppelten Refraktärität ausgehen musste im Gegensatz zu Ihrer 1112-Studie, wo eben weniger Patienten refrak-

tär waren. Das haben Sie ja nicht untersucht. Also insofern weist diese Studie auch mit Ihren neuen Erkenntnissen, die so, wie Sie die Tabelle interpretieren, nicht statthaft sind, nicht nach, dass es sich hier um Chemotherapie-geeignete Patienten handelt. Selbst wenn es 50 Prozent wären, haben Sie eine Hälfte, die Chemotherapie-ungeeignet sind. Das ist also überhaupt kein Nachweis.

Was Sie überhaupt nicht adressiert haben, ist, dass hier der Brückenkomparator nicht vergleichbar ist mit Ihrer Studie. Hier ist Ofatumumab über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten gegeben worden; das haben Sie nicht rausgerechnet. Da gibt es hier unterschiedliche Ergebnisse zwischen 24 und 48 Wochen, also keine vergleichbaren Brückenkomparatoren. Insofern ist der indirekte Vergleich nicht geeignet.

Ich komme nichtsdestotrotz noch einmal zu meiner Frage. Sie haben eben ja den Vergleich zwischen 1a und 1b gemacht. Ich bewege mich mit meiner Frage innerhalb des Stratum 1a. Sie ziehen die Studie 1112 heran für zwei verschiedene Vergleiche innerhalb des Stratum 1a, einmal für den Vergleich mit Bendamustin plus Rituximab über einen nichtadjustierten Vergleich und einmal für einen Vergleich mit Physician's best Choice – ob das jetzt hier mit dieser Studie gelungen ist oder nicht, ist eine zweite Frage. Das heißt, Sie ziehen ein- und dieselbe Studie mit sehr weit überlappenden Populationen, nämlich Ihre 1112-Studie, einmal für einen Vergleich für diejenigen Patienten heran, für die Bendamustin/Rituximab ungeeignet ist – weniger als 10 Prozent –, und einmal für eine Studie, für die es zwingend geeignet sein soll, weil es 100 Prozent kriegen. Welche Vorgehensweise ist jetzt richtig, bzw. wie erklären Sie mir diese Diskrepanz Ihres Vorgehens?

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Wir haben diesen zweiten Vergleich gemacht, weil wir gesehen haben, dass in Deutschland der überwiegende Anteil der vorbehandelten Patienten Bendamustin/Rituximab bekommt. Der Anteil liegt nach allen Auswertungen, die wir zur Verfügung haben, um die 60 Prozent. Deswegen haben wir argumentiert, das ist ein guter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die deutsche Situation trifft das sicherlich zu. Ich weiß nicht, wie das in anderen Ländern ist, aber für die deutsche Situation würden wir sagen: Bendamustin/Rituximab wird hier am häufigsten geben – vielleicht kann das auch die DGHO bestätigen –, deswegen haben wir diesen zweiten Vergleich gemacht. Der erste Vergleich, den Sie angesprochen haben, ist in der Tat der Vergleich, der auch in der letzten mündlichen Verhandlung hier angesprochen wurde, als unser Orphan-Dossier bewertet wurde. Da hat Herr Wörmann noch gesagt, er kenne keine Studie, die Ofatumumab mit patientenindividueller Therapie verglichen hat. Da gibt es jetzt diese Österborg-Studie, deswegen haben wir die herangezogen. Gleichzeitig haben wir dann noch diesen zweiten Vergleich gemacht, weil wir meinen, Bendamustin/Rituximab ist ein sehr guter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie/patientenindividuelle Therapie.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde die Frage, nun gerichtet an die DGHO, gerne auch an die AkdÄ, darum ergänzen, ob Bendamustin/Rituximab – das hat Herr Eyding eben auch angesprochen – für die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen worden sind, auch tatsächlich zwingend die individuell geeignete richtige Therapie ist. Hier sind ja wenige refraktäre Patienten eingeschlossen – es sind einige mit Relaps eingeschlossen worden, aber wenige refraktäre –, nach der Definition des Herstellers vermutlich höchstens 10, 15 Prozent; ganz genau kann man das anhand dieser Daten nicht sagen. Da ist die Frage, ob Bendamustin/Rituximab tatsächlich für 100 Prozent dieser Patienten die geeignete Therapie ist.

Ich würde danach gerne noch eine Klärungsfrage zu Teilpopulation 2 stellen, das ist die mit der Erstbehandlung; aber das können wir vielleicht danach machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für die DGHO?

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Könnten Sie das bitte noch einmal präzisieren: die adäquate Vergleichstherapie für welche Population?

**Herr Dr. Kaiser:** Die Frage ist, ob für die Population, die in diese CLL3001-Studie eingeschlossen worden ist, Bendamustin plus Rituximab die Therapie ist, die man zwingend auswählt, und keine andere. Und das sind wenige refraktäre Patienten; da haben wir einige mit Fludarabin-Vorbehandlung mit Relaps, aber wenige mit Refraktärität, circa 10 oder bis 15 Prozent. Wenn man die Daten so nehmen kann und bewerten kann, wie der Hersteller seine Refraktärität, doppelte Refraktärität, definiert hat; dann ergibt sich das ungefähr so. Und da ist eben die ganz konkrete Frage auch im Zusammenhang mit den Patientendaten, ob das für eher jüngere Patienten, eher fittere Patienten die richtige Therapie ist.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Für die Population, wie sie in der Studie definiert war, ist Bendamustin/Rituximab nicht die einzig mögliche adäquate Vergleichstherapie, aber sicherlich die im internationalen Kontext und im deutschen Behandlungsstandard meistverwendete, passendste Vergleichstherapie aufgrund der Tatsache, dass die Patienten im Median eher höheres Lebensalter hatten. Wir haben jetzt schon in der Primärtherapie neue Daten, dass FCR für diese Patienten einen nicht signifikanten Wirksamkeitsvorteil bietet, aber einen hochsignifikanten Nachteil hinsichtlich erhöhter Nebenwirkungen mit sich bringt, und dass die Patienten eben nicht refraktär waren, insbesondere nicht doppelt refraktär. Somit war eine Chemo-Immuntherapie mit Bendamustin/Rituximab – über alles genommen – die wahrscheinlich passendste Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – AkdÄ, Herr Doktor Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Aber, Herr Stilgenbauer, die Grafik in Ihrer eigenen Stellungnahme ist ja ein bisschen komplexer. Da gehen Sie ja darauf ein, wie viele Möglichkeiten wir haben, in dieser Rezidivsituation zu handeln. Es ist ja ohnehin so, dass die Definition einer rezidierten CLL eine heterogene Population von den primären Risiken her, die sich in der Therapie entwickelt haben, Risiken der Vorbehandlung, einschließt. Natürlich muss man bei einer Studie irgendwann die Entscheidung fällen: Das ist jetzt die Therapie. – Wir aber haben hier zu bewerten: Ist das eine Therapie, die wir in unseren Kliniken demnächst unseren Patienten, die mit diesen Vorgeschichten kommen, geben würden? Außerhalb der Studie sage ich: Niemals, da würde ich sehr viel differenzierter vorgehen. – Dazu kommen ja in Ihrem Bericht und in Ihrem Statement auch sehr genaue Vorschläge. Das heißt, wenn Sie, Herr Kaiser, jetzt die Versorgungswirklichkeiten meinen unter Berücksichtigung der individuell zu betrachtenden Vorgeschichte, würde man sich außerhalb einer Studie sehr schwertun, all diese Patienten zu behandeln. Für viele dieser Patienten ist es eher eine unzureichende Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Noch eine konkrete andere Nachfrage. Wie lässt sich eigentlich erklären – vielleicht hat das auch etwas mit der Vollständigkeit dieses nichtadjustierten indirekten Ver-

gleichs mit Bendamustin und Rituximab zu tun –, dass einerseits gesagt wird, dass diese Therapie eine wichtige, in Deutschland häufig durchgeführte ist, Sie aber andererseits neben der eigenen Studie, dem eigenen Studienarm Bendamustin/Rituximab aus der kürzlich beendeten Studie, der Dreifachkombinationsstudie mit Ibrutinib, keine einzige andere Studie identifiziert haben zu dieser Therapie? Welche Evidenz gibt es eigentlich für Bendamustin/Rituximab? Gibt es andere Evidenz? Diese Frage richtet sich auch an die anderen. Wenn ja, dann ist Ihr indirekter Vergleich natürlich unvollständig, weil Sie diese Evidenz nicht eingeschlossen haben.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Also die systematische Literaturrecherche hat in der Second-Line-CLL bei CLL-Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, keine weiteren Studien ergeben; diese hätten wir ansonsten natürlich in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem, zu dem Sie sagen: „Das ist eigentlich das, was gemacht werden muss“: keine Evidenz.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Doch. Es gibt die HELIOS-Studie, die Evidenz für eine Therapie mit B/R bei diesen Patienten liefert, und diesen Arm haben wir dann über patientenindividuelle Daten verglichen mit einer Ibrutinib-Monotherapie. Die Effekte sind wirklich schon fast dramatisch. Natürlich gibt es bei den indirekten Vergleichen, die heute schon mehrfach kritisiert worden sind, Limitationen; aber man muss, denke ich, das Gesamtbild betrachten. Wir liefern hier zwei Studien, zwei RCTs mit Hunderten von Patienten, und immer liegt ein Vorteil im Überleben vor. Insbesondere in den indirekten Vergleichen haben wir ein Hazard Ratio, das teilweise unter 0,2 liegt. Wenn man sich das Gesamtbild anschaut, dann ist der Vorteil von Ibrutinib auf das Gesamtüberleben wirklich dramatisch, was meiner Ansicht nach nicht durch die Limitierungen eines indirekten Vergleichs entstanden sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Graebert.

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch einmal auf die Frage zurückkommen, die eben zur Versorgungsrealität gestellt wurde. Also, da haben wir Folgendes gemacht: Wir haben natürlich die Literatur angeschaut, wir haben umfangreich zusammengearbeitet mit der deutschen Studiengruppe, mit verschiedenen anderen ärztlichen Vereinen, die prospektiv Daten zur Versorgungsrealität erheben. Diese Daten zeigen insgesamt, dass Bendamustin/Rituximab in der Rezidivsituation – im ersten Rezidiv, aber auch im folgenden Rezidiv – die Therapie ist, die am häufigsten gegeben worden ist.

Dann haben Sie eben die Leitlinie angesprochen. Darin steht als primäre Empfehlung für Patienten, die ein Spätrezidiv erleiden, dass die Primärtherapie wiederholt werden soll. Auch das haben wir nachgeschaut, also gefragt, was in der Primärtherapie gegeben wird, und auch in der Primärtherapie ist Bendamustin/Rituximab für die überwiegende Anzahl der Patienten, also insbesondere für die älteren Patienten, die Therapie, die am häufigsten gegeben wird. Ich denke, das entspricht der Leitlinie, und das entspricht auch den Publikationen, die verfügbar sind und die zeigen, dass FCR eine sehr gute Therapie ist, aber letztlich eben für jüngere Patienten diese Vorteile bringt, während für ältere Patienten Bendamustin/Rituximab die Therapie ist, die empfohlen ist und auch gemacht wird.

Dann haben wir im Zusammenhang mit dem Register von iOMEDICO noch die Frage analysiert, wie häufig eine Wiederholung der Primärtherapie vorkommt. Es ist letztlich so, dass fast die Hälfte der Patienten, die in der Primärtherapie Bendamustin/Rituximab bekommen haben, ungefähr 43 Prozent, in der Tat im Rezidiv – da ist nicht unterschieden zwischen Früh- und Spätrezidiv – noch einmal Bendamustin/Rituximab bekommen haben. Wenn wir jetzt aber auf die Patienten schauen, die mit FCR als Primärtherapie behandelt wurden, dann wird die Empfehlung „Wiederholung der Primärtherapie“ nicht umgesetzt, sondern diese Patienten werden überwiegend zu ungefähr 62 Prozent mit Bendamustin/Rituximab behandelt. Das wollte ich kurz zur Behandlungsrealität ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wendtner.

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Ganz kurz ein Statement des Praktikers, sozusagen auch als Antwort auf Herrn Kaiser. Herr Kaiser hat den Punkt natürlich gut getroffen, dass die Evidenz, puristisch gesehen, für den Rezidivbereich, egal ob in Deutschland oder Europa, nicht sehr gut ist. Das trifft im Übrigen nicht nur für B/R zu. Ihre Frage zielt also ein bisschen dahin, dass man fitten Patienten zum Beispiel auch FCR anbieten könnte. Sie wissen, dass es für FCR lediglich die sogenannte REACH-Studie gibt. Die REACH-Studie, allerdings eine sehr historische Studie, hatte sozusagen Patienten auch eingeschlossen, die Fludarabinsensitiv sind, weil im Vergleichsarm der REACH-Studie FC vs. FCR geführt wurde. Das heißt, auch diese Therapie steht auf sehr wackligen Füßen. Wir haben also ein grundsätzliches Problem, was man jetzt nicht dem B/R anlasten kann. Das heißt, man muss dann eigentlich auch mehr in die Versorgungsrealität gehen. In der Tat ist es so, dass zu circa 65 bis 70 Prozent im Rezidiv in Deutschland B/R verwendet wird. Das Argument hat Herr Stilgenbauer genannt: Die Toxizität von B/R ist im Vergleich zu FCR aus Patientensicht wesentlich geringer. Wir sprechen hier über eine Halbierung der Grad-3-4-Toxizität unter B/R; das heißt, das historische, ich sage einmal so, Kairos-Prinzip, dass wir sehr hart zuschlagen müssen im Rezidiv bei der CLL, ist hier außer Kraft gesetzt. Wir haben im Prinzip mit B/R eine gute Option mit wenig Tox, und deswegen wird es auch so verwendet. Ihr Argument trifft, aber trifft eben nicht nur auf B/R zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich völlig nachvollziehen. Mir ging es ja um zwei Sachen. Das eine ist, wie kann man in so einer Evidenzsituation sagen: bei 100 Prozent. Das andere war aber auch: Ist das wirklich alle Evidenz, die wir haben, oder ist der indirekte Vergleich nicht unvollständig? Ich glaube, es gibt eine Publikation der CLL-Studiengruppe, bei der auch Sie Autor sind, die diese Kombination genau in dieser Situation untersucht hat. Oder irre ich mich da?

**Herr Prof. Dr. Wendtner (DGHO):** Also als LKP der genannten Studie kann ich dazu antworten: Das ist das sogenannte CLL2M-Protokoll. In diesem Protokoll wurde in einem Phase II-Design die Wirksamkeit von B/R untersucht. Es war so, dass die Effektivität bei Fludarabinsensitiven Patienten ungefähr bei 15 Monaten lag, bei Fludarabin-refraktären Patienten bei 8,7 Monaten bei einer Toxizität im Bereich von 12 Prozent Grad-3-4-Infektionen. Wenn Sie FCR sehen, haben Sie hier einen Bereich von 25 Prozent Grad-3-4-Tox. Eine bessere Evidenz gibt es nicht.

Sie fragen ja dann zu Recht, auch aus einer puristischen Sicht, danach, inwieweit wir Phase-III-Evidenz haben für B/R im Rezidiv. Da gibt es eine schlechte französische Studie, die sogenannte MaBLLe-Studie, die allerdings auch zur Hälfte First-Line-Patienten eingeschlossen hat; das heißt, hier werden wir auch nach Vollpublikation keine Antwort auf Ihre Frage finden. Sonst gibt es keine Studie, die B/R im Rezidiv im Phase-III-Design untersucht hat. Eine solche wird es im Übrigen auch nicht mehr geben.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie benutzen manchmal das Wort puristisch. Mir geht es erst einmal um die Klärung des Sachverhaltes. Zum einen: Gibt es einen Nachweis dafür, dass Bendamustin/Rituximab gegenüber anderen Therapien tatsächlich überlegen ist? – Das ist schwierig zu klären; dazu gibt es wenige Daten.

Zum anderen – dieser Frage müssen wir uns hier natürlich auch widmen –: Ist das, was der Hersteller an Evidenz vorgelegt hat, eigentlich vollständig? Das ist für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich schlicht und einfach nicht vollständig, weil der Hersteller die Studie, die Sie hier beschrieben haben, die auch schon seit Längerem publiziert ist, schlicht und einfach nicht eingeschlossen hat. Eine solche Phase-II-Studie muss man in einen nichtadjustierten indirekten Vergleich selbstverständlich miteinschließen. Hier werden ja einzelne Arme aus Studien verglichen. Da kann man nicht einfach etwas nicht nehmen, weil es vielleicht etwas andere Ergebnisse zeigt. Der indirekte Vergleich ist also unvollständig.

Meine erste Frage betrifft die zweite Population, also Teilfragestellung 2. Sie schreiben ja, dass die Patienten mit dieser Deletion nicht für eine Chemotherapie infrage kommen – so steht das ja auch in der Zulassung für Ibrutinib geschrieben –, und Sie haben auch geschrieben, dass Sie diese Patienten in 1b auch noch einmal angeschaut haben. Das ist ja auch die Fragestellung: Für Chemotherapie nicht geeignet? – Sie haben aber keine gemeinsame Analyse der doppelt refraktären und der 17p-Patienten vorgelegt. Ist das richtig?

Die zweite Frage ist: Warum suchen Sie bei Ihrem nichtadjustierten indirekten Vergleich eigentlich nach Alemtuzumab-Studien? Sie finden zufällig eine direkt vergleichende Studie Alemtuzumab-Chlorambucil und machen dann einen Vergleich mit Chlorambucil, und zwar nur bei diesem einen Arm, ohne insgesamt nach Chlorambucil zu suchen bei Patienten, die gemäß Definition für Chemotherapie nicht geeignet sind. Das alles passt inhaltlich überhaupt nicht zusammen und ist zudem auch unvollständig. Sie haben gar nicht nach Chlorambucil gesucht. Vielleicht können Sie uns einfach noch einmal erklären, wie Sie darauf gekommen sind.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen-Cilag):** Für Population 2 haben wir in der systematischen Literaturrecherche nach Studien gesucht mit Patienten mit Deletion 17p, die für Chemotherapie nicht geeignet sind. Wir haben also nicht nach Chemotherapie gesucht; das war ausgeschlossen. Wir haben diesen Chlorambucil-Arm nur deswegen gefunden, weil wir nach Alemtuzumab gesucht haben und nach Studien, die keine Chemotherapie beinhalten. Wir wollten eigentlich Studien mit Best Supportive Care finden. Dann haben wir diese Alemtuzumab-Studie gefunden und haben gesehen, dass die Chlorambucil als Vergleichsarm genommen haben. Weil wir keine Studie zu Best Supportive Care gefunden haben, haben wir gedacht: Okay, das kommt dem am nächsten. – Im heutigen Sinne wäre das mehr oder weniger Best Supportive Care. Streng genommen hätten wir natürlich Evidenz gegen Best Supportive Care bringen müssen; diese haben wir aber nicht gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde gerne eine Frage an die Praktiker richten zur Saldierungsproblematik bei der Population 1b. Das IQWiG saldiert hier ja; die AkdÄ sagt, der Vorteil bei OS werde durch Nebenwirkungen nicht infrage gestellt; die DGHO sagt, die Nebenwirkungen treten hauptsächlich zu Therapiebeginn auf. – Für mich ist das bei Population 1b die kriegsentscheidende Frage: Welche Bedeutung hat das jetzt?

Wir haben uns sehr lange mit dem historischen Vergleich bei Population 1a aufgehalten; das ist sicherlich auch eine spannende Diskussion. Aber bei 1b ist für mich die Frage: Wie sehen Sie das aus praktischer Sicht? Ich hatte das gerade ja herausgearbeitet. Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme gesagt: Okay, es ist alles nicht optimal, aber wir sehen hier doch die Möglichkeit, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu sehen. – Die DGHO geht in eine ähnliche Richtung. Vielleicht können Sie dazu noch ein paar Sätze sagen, weil das am Ende möglicherweise bewertungsrelevant ist.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Wenn man versucht, aus Sicht der betroffenen Patienten zu umreißen, für welche Population, wenn wir die CLL alleine betrachten, das Medikament am relevantesten ist, dann ist das die Population 2. Auch eingedenk der mangelnden Evidenz aus Phase-II- oder Phase-III-Studien in der Primärtherapie muss man sagen, dass es diese Studien auch nie wieder geben wird, weil es nicht vertretbar wäre, eine Studie gegen einen derzeit verfügbaren Vergleichspartner zu machen. Wo das Medikament von vitaler Bedeutung ist, ist eben die Population 1b. Wenn wir die RESONATE-Studie als Grundlage nehmen, die diese Population betrachtet hat, müssen wir ganz klar sagen, dass das Medikament, wenn man den Gesamtüberlebensvorteil betrachtet, von entscheidender Bedeutung ist. Die Patienten hatten hier im Ibrutinib-Arm im Median drei Vortherapien. Es fällt uns, glaube ich, schon schwer, bei einem Kollektiv von diesem Alter, wie das in der Studie war, drei sinnvolle Vortherapielinien zu finden. Die Patienten hatten – das war im Bereich von 90-Prozent – die adäquaten Vortherapien Fludarabin-basiert, Rituximab-basiert, Alkylanzien-basiert, und etwa die Hälfte waren auf eine Fludarabin-basierte Therapie refraktär.

Eine mögliche Therapieoption mit Alemtuzumab ist 2012 vom Markt genommen worden, sodass man Ofatumumab hier in der Tat auch schon antispektiv letztlich als einzig standardisiert verfügbare Vergleichstherapie heranziehen muss. Für diese Patienten ist, glaube ich, auch wenn man das Nebenwirkungsprofil betrachtet, Ibrutinib die Therapie, die trotz der längeren Beobachtungszeit in diesem Arm, wenn man das Nutzen-Risiko-Profil abwägt, die vorteilhaftere Therapie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – AkdÄ.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich möchte zu dem, was gesagt wurde, gar nicht viel ergänzen. Zum Nebenwirkungsprofil. Es gab letzte Woche ein Meeting der betroffenen datensammelnden pharmazeutischen Stellen – Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht – zu dem Thema: Wie sicher ist die Substanz? – Ich kann nur in Anspielung auf das, was Frau Hübner sagte, zu Idelalisib sagen: Über die Gefäßnebenwirkungen, die hämorrhagischen Komplikation wissen wir noch nicht genug. Ich hatte bei den Kollegen in Köln nachgefragt: Die haben in zwei Jahren etwa 250 Patienten behandelt. Ich habe mit Herrn Burger in Houston gesprochen, den ich seit 25 Jahren kenne, und erfahren, dass sie in sechs Jahren weit über tausend Patienten behandelt haben. Wir sammeln Erfahrungen in diesem niedrigprozentigen letalen Bereich mit subduralen Blutungen, abdominellen Blutungen. Das ist einfach eine Substanz, deren insgesamt toxisches Nebenprofil wir gerade kennenlernen. Im Großen und Ganzen ist

es eine verträgliche und hochwirksame Substanz, deren Nebenwirkungen witzigerweise abnehmen, während die Wirkung zunimmt. Das ist ganz eigentümlich. Das kennen wir so von anderen Substanzen nicht, auch nicht von Imatinib, mit dem es zu Unrecht – aber mit dem gewissen Recht auf Analogie – verglichen wird.

Wir werden diese Substanz sicher besser kennenlernen, werden sie aus bestimmten Bereichen sicherlich nicht wegzaubern wollen. Was wir hier wollen, ist, glaube ich, saubere Trennlinien vorzufinden: Wo im Rezidiv und – noch viel spannender – wo in der Primärlinie wollen wir sie haben? Aus medizinischen und volkswirtschaftlichen Gründen sind das, glaube ich, sehr relevante Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Graebert, bitte.

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Zur Frage der Nebenwirkungen möchte ich gerne noch kommentieren. Ich denke, wir sind uns der Verantwortung, die wir hier haben, bewusst. Es laufen derzeit im Clinical Trial über einhundert Studien mit diesem Medikament. Herr Sindern hat gerade vorgestellt, dass bereits vier Phase-III-Studien vorliegen. Gerade aktuell haben wir für die Primärtherapie eine Zulassungserweiterung bekommen. Wir schauen intensiv auf das Thema Nebenwirkungen und versuchen, das sehr gut zu erfassen. Wir diskutieren das sehr eng mit der EMA gerade im Hinblick auf das Thema, das angesprochen wurde, nämlich die opportunistischen Infektionen. Darüber haben wir gerade im Zusammenhang mit der Zulassungserweiterung, die wir bekommen haben, aber auch gerade mit der angesprochenen Type-II-Variation, das heißt der Einreichung der HELIOS-Studie, der RAY-Studie, einer Studie noch im Rezidiv, mit der EMA eng diskutiert. Wir haben noch umfangreiche Daten nachgereicht, sodass wir, wie Herr Sindern eben sagte, bald über tausend Patienten aus laufenden Studien von Zulassungsbehörden sozusagen „gereviewt“ in der Fachinformation finden würden.

Dennoch: Das Thema Infektionen ist wichtig, insbesondere aus der heutigen Sicht. Wir haben hier ein Patientenkollektiv vorgefunden, das wir im Rezidiv behandelt haben, das ein erhöhtes Risiko für Infektionen hat. Es ist mit der EMA so abgesprochen, dass hinsichtlich Infektionen jegliche neue Nebenwirkung, die kommt, eng gemonitort wird. Das ist auch Teil unseres Risk-Management-Plans. Wir schauen das an. Wenn ich die Phase-IV-Studien, die wir vorgelegt haben, zusammenfassen darf und das, was wir mit der EMA besprochen haben, dann sehen wir, wenn man alle Patienten zusammennimmt, kein erhöhtes Risiko durch Ibrutinib.

Ein Diskussionspunkt, der immer angeführt wird, ist: Gibt es, wenn man Ibrutinib in Kombination anwendet, ein erhöhtes Risiko gerade mit Rituximab-Vortherapie oder durch die Kombinationstherapie direkt? Das schauen wir uns an. Die Daten, die wir vorgelegt haben, betreffen überwiegend die Studien im Dossier und nicht die Primärtherapie. Das ist praktisch das nächste Verfahren, das ansteht; das wird mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Also wir sind uns sicher, dass wir unserer Verantwortung gerecht werden und sehen keine erhöhten Risiken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, würde ich darum bitten, dass noch einmal das bestätigt wird, was eben von der DGHO schon angesprochen worden ist, nämlich dass für die Patientengruppe 2 kein Idelalisib mehr zur Verfügung steht, hier eigentlich nur noch BSC als Therapieoption zur Verfügung steht und



wir jetzt mit dem zur Bewertung anstehenden Wirkstoff die einzige verfügbare Arzneimitteltherapie haben. Nur damit das noch einmal im Protokoll entsprechend verankert ist.

Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage. Dann müssten wir uns aber auch dem zweiten und dritten Indikationsgebiet zuwenden. Das ist zwar spannend, aber die Teilnehmer für die nachfolgende Anhörung zur Festbetragsgruppe warten schon eine gewisse Zeit. – Bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Frage, die zu Ihrem letzten Punkt, Herr Hecken, passt. Sie haben gerade gesagt, dass Sie aktuell eine Zulassungserweiterung bekommen haben, und haben auch gesagt, dass viele Studien zu Ibrutinib laufen: zu Mono- und zu Kombinationstherapien in verschiedenen Konstellationen. Gibt es in der Zulassungserweiterung zum einen und in den laufenden Studien zum anderen Daten zur Ibrutinib-Therapie bei Patienten mit 17p-Deletion in der First-Line-Therapie? Und wenn ja: Gibt es die auch vergleichend und – wenn ja – gegenüber welchem Vergleich?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Diese Daten gibt es im Rahmen der Zulassungserweiterung nicht; das sind Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, und keine mit 17p-Deletion.

Hierzu gibt es zwei laufende Studien. In der einen Studie, iLLUMINATE, werden Patienten mit 17p-Deletion in der Primärtherapie behandelt. Eine zweite Studie, die läuft, ist die Studie, die die Deutsche CLL-Studiengruppe in der Gruppe der Binet-A-Patienten durchführt. Das ist ein Kollektiv, das nach heutiger Sicht nicht therapiebedürftig ist. Dort wird randomisiert prospektiv geprüft, inwieweit eine Ibrutinib-Therapie gegen eine Placebothherapie das progressionsfreie Überleben und – interessanterweise – natürlich auch das Gesamtüberleben verlängern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Nachfrage. Die zweite Studie, die Sie angesprochen hatten, hatten auch wir in unserem Dossier erwähnt; das ist diese Placebovergleichsstudie mit der Fragestellung, ob eine Behandlungsbedürftigkeit besteht, ja oder nein.

Die iLLUMINATE-Studie interessiert mich noch einmal. Sie haben gerade beschrieben: Ja, das sind solche 17p-Patienten. – Wenn ich das richtig verstanden habe werden in dieser Studie Patienten untersucht, die derzeit von der Zulassung umfasst sind, also die für Ibrutinib Teil der Teilpopulation 2 sind, zumindest teilweise. Was genau ist das für eine Studie: Ist das eine vergleichende Studie? Ist das eine einarmige Studie? Wenn es eine vergleichende Studie ist: Gegen welchen Vergleich geht das?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Die iLLUMINATE-Studie ist eine Studie, in der Ibrutinib mit Obinutuzumab kombiniert wird und mit Chlorambucil/Obinutuzumab verglichen wird.

Sie haben recht: Die Zulassung, die gerade von der EMA erteilt worden ist – praktisch parallel zur Zulassung in den USA für Ibrutinib in der Primärtherapie –, ist nicht auf bestimmte Patientengruppen beschränkt, sondern es ist empfohlen worden, dass die Zulassung für alle Patienten gilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine abschließende Frage an die AkdÄ – ich glaube, Herr Hecken hatte sie vorhin auch schon gestellt – bezüglich der Abwägung in der Gruppe 1b hinsichtlich Überlebensvorteil Idelalisib/BSC vs. Ofatumumab/BSC und entsprechende mögliche Nachteile.

Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass man für Ofatumumab eine eher sehr geringe Wirksamkeit annehmen kann; ich glaube, Sie erwähnen eine partielle Response von 4 Prozent. Andererseits stellt man fest, wenn man die Fachinformation von Ofatumumab durchliest, dass hier als Nebenwirkungen PML-Fälle, Hepatitis-B-Reaktivierung, QT-Zeit-Verlängerung, Darmobstruktion, Neutropenien aufgeführt sind, also sehr viele schwere Nebenwirkungen, die angesichts der kompromittierten Patientenklientel möglicherweise sehr wohl das Überleben beeinflussen können. Deswegen noch einmal die Frage: Sind das wirklich nur einfach Nebenwirkungen – die gab es zuungunsten von Ibrutinib sowieso schon mehr –, oder muss man sie noch einmal mehr Ibrutinib zuschreiben? Kann hier nicht auch das Overall Survival beeinträchtigt werden?

**Frau Dr. Hübner (AkdÄ):** Ich kann nur sagen, dass ich die Frage nicht beantworten kann. Die Überlegungen sind natürlich völlig berechtigt. Theoretisch könnten wir auch einmal in einem Arm durch die Therapie induziert ein schlechteres Outcome haben, als wenn wir nichts tun. Als Palliativmedizinerin würde ich Ihnen zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Graebert.

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Ich wollte noch etwas ergänzen. Wir haben hier eine Studie für die Gruppe der Patienten vorgelegt, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind. Nach den Empfehlungen aus den deutschen, aber auch aus den internationalen Leitlinien sind die Patienten mit einer 17p-Deletion letztlich nicht für eine Chemotherapie geeignet. Wir hätten es nicht verantworten können, eine Studie gegen einen Palliativarm durchzuführen. Das sind ja durchaus Patienten, die sicher heute nicht mehr mit Chemotherapie behandelt werden sollten, die aber durchaus von einer Chemotherapie profitieren. Auch die Gruppe der Patienten, die auf eine Chemotherapie doppelt refraktär sind, soll nicht mit Chemotherapie behandelt werden. Aber Ofatumumab ist eine Therapieoption, die hier noch zur Verfügung steht.

Wir können die Frage nicht beantworten, wie ein Vergleich von Ibrutinib gegen Best Supportive Care aussieht. Aber wenn wir diese Studie hier vorliegen hätten, denke ich, würden wir heute diskutieren, inwiefern der Überlebensvorteil dann valide ist, wenn man die Patienten letztlich untertherapiert hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Metin, dann Herr Mayer.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Noch eine Anmerkung zu der Frage von Herrn Mayer. Sie haben gesagt, dass es unter Ofatumumab eventuell fatale Nebenwirkungen geben könnte, sodass auch die Mortalität beeinflusst sein könnte. Eine solche Auswertung liegt vor. Wir haben uns angesehen, wie viele unerwünschte Ereignisse zum Tod geführt haben, und das unterscheidet sich in der Studie nicht statistisch signifikant, sodass wir davon ausgehen, dass man einen Unterschied auch gesehen hätte, wenn es da einen geben würde. Die Mortalität ist in diesem Rahmen zum Vorteil von Ibrutinib, sodass diese wenigen Events, die unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen, das nicht hätten beeinflussen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Mayer:** Noch einmal ganz kurz dazu. Konnten Sie genau differenzieren, was ein UE ist und was eine krankheitsbedingte Ursache für den Todesfall? Kann man das bei der Erkrankung im Einzelfall, eindeutig differenzieren, bei den Nebenwirkungen wie Neutropenien zum Beispiel, was nebenwirkungsassoziiert ist und was primär krankheitsbedingt ist?

Dann habe ich noch eine kurze Nachfrage zur Palliativtherapie. Da sagten Sie, Herr Graebert, glaube ich, Sie hätten Ofatumumab den Patienten nicht vorenthalten können. Hat dann der G-BA Ihrer Meinung nach mit BSC die falsche zVT bestimmt?

**Herr Dr. Graebert (Janssen-Cilag):** Zur ersten Frage, ob man differenzieren kann, ob Patienten an Arzneimittelnebenwirkungen sterben oder im Rahmen der Grunderkrankung. Im Rahmen der Studien werden letztlich die Prüfarzte gebeten, zu bewerten, ob ein Event mit dem Arzneimittel in Verbindung steht. Das wird immer erhoben, aber das zu bewerten ist im Zweifelsfall schwierig. Was wir hier darstellen, ist die Gesamtrate an Toten. Das ist, denke ich, der fairste Vergleich. Es gibt natürlich auch Todesfälle im Ibrutinib-Arm, bei denen der Prüfarzt sagt: Das steht nicht in Relation zu dem Prüfmedikament. – Wir sind so vorgegangen – das liegt alles im Dossier vor; das kann man nachlesen –, dass wir hier die Gesamtzahlen gegenüberstellen. Ich denke, das ist aus unserer Sicht ein guter Vergleich.

Zur Frage der zVT: Wie kann ich diese Frage beantworten? Vielleicht kann ich diese Frage an die Fachgesellschaften weitergeben, ob man tatsächlich einem Patienten mit 17p-Deletion sagen sollte, dass er in eine Studie eingeschlossen wird, wo keine aktive Therapie angeboten wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte? – Herr Professor Stilgenbauer.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** In den wieder etwas artifiziellen Gruppen 2 und 1b ist aus unserer Sicht – entweder aus dem randomisierten Vergleich mit Ofatumumab, der aus unserer Sicht für diese Patientengruppe inhaltlich adäquat ist, und für die Gruppe 2 im nicht mehr anders zu rechtfertigenden einarmigen Ergebnis – die Evidenz durch den Gesamtüberlebensvorteil so klar, vor allem im randomisierten Vergleich mit Ofatumumab –, dass sich die Frage, ob BSC hier adäquater sein könnte oder andere, validere Therapieoptionen vorliegen, nicht stellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Noch einmal zu Herrn Mayer: Das IQWiG hat festgestellt, dass die Daten zur Mortalität in der Population 1b auf Basis der RESONATE-Studie eigentlich zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, weil Ofatumumab eine wirksamere Therapie als BSC darstellt. Im Prinzip ist das genau die Antwort auf Ihre Frage; denn wäre die Mortalität wirklich zugunsten von Ibrutinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen verzerrt, die bei Ofatumumab auftreten, würde man beim Nutzen-Risiko-Profil von Ofatumumab davon ausgehen, dass es mehr Schaden macht als Nutzen. Ich glaube, auch die Mediziner können hier bestätigen, dass das nicht der Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann zum zweiten Bereich, dem Mantelzell-Lymphom. Gibt es dazu Fragen oder Anregungen? Das IQWiG hat gesagt, was es dazu sagen wollte bzw. musste? – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe eine Frage zum EQ-5D – zu den VAS-Daten – in der MCL3001. Da fehlten eine Menge Baseline-Werte, und zwar auch inbalanciert. Das ist ja eine offene Studie, insofern besteht die Möglichkeit, dass es einen relativ starken Selektionsbias gibt, wenn man sofort nach der Randomisierung weiß, in welcher Gruppe die Patienten sind. Ich gehe davon aus, dass die Messung für die EQ-5D Baseline-Werte auch nach der Randomisierung stattgefunden hat. Ist das richtig?

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Ich würde nicht zustimmen, dass die fehlenden Werte zwischen dem Ibrutinib-Arm und dem Temsirolimus-Arm dermaßen unterschiedlich sind, dass man die Daten nicht für eine Bewertung heranziehen kann. Wir haben unter Ibrutinib 6,5 Prozent der Patienten, die keinen Baseline-Wert haben, und unter Temsirolimus 14,9 Prozent der Patienten, sodass die Grenze von 10 Prozent hier nicht überschritten wird. Ich würde sagen, dass es doch vergleichbar ist.

Zur fehlenden Verblindung der Studie. Das ist natürlich eine Limitation, die wir uns auch so nicht gewünscht haben. Aber in dieser Konstellation wäre es, glaube ich, ethisch nicht vertretbar gewesen, den Ibrutinib-Patienten eine Injektion zuzumuten, sodass diese Studie so ohne Verblindung durchgeführt werden musste. Wenn man sich die Ergebnisse des EQ-5D-VAS, aber auch des FACT-Lym noch einmal ansieht, sieht man, dass die Lebensqualität oder auch der Gesundheitszustand teilweise zweifach, dreifach besser sind als im Vergleichsarm. Die fehlende Verblindung kann hier nicht als Grund genommen werden kann, um das Gesamtergebnis anzuzweifeln.

**Herr Dr. Eyding:** Es geht hier doch nicht darum, das auszuschließen, sondern um die Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Dafür ist es wichtig zu wissen – die Frage haben Sie noch nicht beantwortet –, ob die Messung nach der Randomisierung stattgefunden hat. Das wäre das Übliche. Ich wollte das einfach nur zur Bestätigung haben.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Ja, das hat auch nach der Randomisierung stattgefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Dann habe ich eine Frage zu der Art der Response; das hatte das IQWiG auch schon gefragt. Darauf haben Sie auch in der Stellungnahme nicht Bezug genommen. Für die Responder-Analyse: Ist das die Best Response, die während der Studie auftritt, oder ist das die Response, die am Ende der Studie angefallen ist? Ich gehe davon aus, dass es die Best Response ist. Wenn es die Best Response ist, ist meine Frage: Wie lange hat diese Response eigentlich angehalten? Das wäre auch eine interessante Frage, zu der noch keine Antwort vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe freudig erregte Gesichter, wenn es um die Beantwortung geht. – Herr Metin, bitte.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Zu der Frage, wie lange die Response angehalten hat. Diese Information liegt derzeit nicht vor. Wir wissen allerdings, dass es hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung und der Zeit bis zur Verschlechterung – also in beide Richtungen – für Ibrutinib einen Vorteil gibt, und zwar in allen Lebensqualitätsmessinstrumenten, die wir eingesetzt haben, also im EQ-5D-VAS, was wir ja der Morbidität zugeordnet haben, und im FACT-Lym, was wir der Lebensqualität zugeordnet haben. In beide Richtungen haben wir einen Vorteil,

sodass wir festhalten können, dass es sich hier um einen statistisch signifikanten Vorteil in der Morbidität und auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Ergänzung. Bitte, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich meine, man müsste aus den Kaplan-Meier-Kurven sehen, die wir mit abgeliefert haben, wie lange die Response anhält.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wenn ich das richtig verstehe, gibt die Kaplan-Meier-Kurve den Punkt an, wo eine Response eingetreten ist, und dann ist der Patient ein Responder. Wie lange das angehalten hat, kann man daraus nicht ablesen. Es kann sein, dass die Verbesserung des Patienten nur zu einem Zeitpunkt war und es sich dann wieder verschlechtert hat. Bei einer Verschlechterung kann es natürlich auch sein, dass es sich dann wieder verbessert hat. Das geht aber aus der Kaplan-Meier-Kurve meines Erachtens nicht hervor. Aber die Analysen liegen anscheinend auch nicht vor.

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Man sieht anhand der Kaplan-Meier-Kurve, dass die Parallelitätsannahme erfüllt ist. Wäre es wirklich so, dass die Patienten dann wieder nicht respondieren, hätte man diese Annahme nicht erfüllen können. Man würde das anhand der Kaplan-Meier-Kurve sehen, sodass die Hazard Ratio nicht für die ganze Zeit gegolten hätte. Aber weil wir diese parallelen Kurven in den Kaplan-Meier-Kurven sehen, können wir davon ausgehen, dass die Hazard Ratio für die ganze Zeit unter Therapie gilt, dass also der Effekt, der Vorteil von Ibrutinib, auch vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sieht Herr Kaiser anders; er wird das jetzt darlegen. Wir müssen, glaube ich, mal ein Kaplan-Meier-Seminar machen. – Bitte schön, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine, man kann anhand der Kaplan-Meier-Kurven und der Parallelität nicht sehen, ob das irgendwie bestehen bleibt oder Ähnliches. Man kann nur sehen, ob man über den gesamten Studienverlauf einen konstanten Unterschied zwischen den Gruppen im Auftreten von Respondern hat. Das sieht man hier in den Kaplan-Meier-Analysen. Was man eben nicht sehen kann, ist, was mit den Patienten, die einmal als Responder gewertet wurden, danach passiert ist. Ob das für die vorliegende Fragestellung hier relevant ist, ist eine ganz andere Frage, weil solche Überlebenszeitanalysen mit Auftreten der Response nach Zeit übliche Auswertungen sind; das ist völlig üblich, was wir auch sonst bewertet haben. Aber man kann eben nicht das, was nach dem Response aufgetreten ist, irgendwie aus diesen Daten ablesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das lassen wir so stehen.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist, wie es ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist, wie es ist, ja. – Gibt es sonst noch etwas zum Mantelzell-Lymphom? – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zum Stellenwert von Temsirolimus. Das IQWiG unterscheidet hier zwischen Patienten, die dafür geeignet und nicht dafür geeignet sind.

Wenn wir uns den Therapiealgorithmus der DGHO angucken, sieht es so aus, als würde Temsirolimus neben Ibrutinib eine doch sehr prominente Rolle spielen. Für Patienten, die für Temsirolimus nicht infrage kommen, die für eine kurative Therapie, also eine Stammzellentherapie, vorgesehen sind, käme aber vermutlich auch Ibrutinib nicht infrage. So stellt sich uns die Frage: Welchen Stellenwert hat denn klinisch eine Sub- oder Teilpopulation von Patienten, die für Temsirolimus nicht infrage kommen, im Vergleich mit Ibrutinib?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage? Die DGHO? Ihre Empfehlungen wurden angesprochen. – Bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Zum Punkt Stammzellentransplantation. Wir würden keinen Patienten einer Stammzellentransplantation zuführen, weder autolog noch allogene, der mit fulminanter Erkrankung zu uns kommt, sondern wir würden vorher, mit welcher Substanz auch immer, sei es Chemo-Immuntherapie, Temsirolimus oder Ibrutinib, eine Remission induzieren.

Für die Mehrzahl der Patienten wird, insbesondere nach Versagen einer Chemo-Immuntherapie oder falls der Patient dafür nicht geeignet ist, letztlich Temsirolimus die geeignetste verfügbare Therapie sein.

**Frau Wenzel-Seifert:** Können Sie das vielleicht noch prozentual festlegen? Die Mehrzahl – sind das 90 Prozent?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat sich schon so viel Mühe gegeben, das nicht machen zu müssen.

(Heiterkeit)

– Entschuldigung, Herr Professor, aber ich habe Ihr Gesicht während der Frage gesehen und gedacht: Jetzt überlegt er.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Bei der Seltenheit der Entität und der Individualität eines jeden Patienten werden Sie es mir nachsehen, dass ich es nicht weiter spezifizieren möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann kommen wir jetzt zu Morbus Waldenström. – Dazu gibt es keine Äußerungen. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann haben Sie als pU Gelegenheit zu einer Zusammenfassung, aber bitte kurz.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich will in aller Kürze eigentlich nur einen Punkt noch einmal hervorheben. Wir haben hier insgesamt drei Indikationen und in der ersten Indikation, der CLL, drei Teilpopulationen. Das waren sehr viele Details. Wir haben zwei Phase-III-Studien. Insbesondere um hier diese Studien und die Daten im Kontext aussagefähiger zu machen, haben wir auch sehr viele Detailanalysen vorgelegt. Dass man sich mit den einzelnen Analysen angreifbar macht und dass es viel Kritik an einzelnen Analysen geben kann, ist, glaube ich, deutlich geworden. Ich will noch einmal hervorheben, dass die Richtung, in die alle Analysen zeigen, immer die ist, dass Ibrutinib eine hochwirksame und auch sehr gut verträgliche Substanz ist. Diese Gesamtschau aus den einzelnen Analysen möchte ich hier noch einmal betonen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt überraschend kurz. Aber ich glaube, wir haben es rauf und runter besprochen. Das jetzt noch einmal zu wiederholen, wäre sicher nicht angemessen gewesen.

Danke für die spannende Diskussion, die uns sicherlich an der einen oder anderen Stelle auch noch ein paar Denksportaufgaben mitgibt. Danke, dass Sie hier waren.

Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.50 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**

**Vorgang: 2016-02-01-D-212 Ibrutinib**

Stand: August 2015

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

**Ibrutinib**

**[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>- allogene Stammzelltransplantation</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab</p> <p>Beschluss vom 19. März 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib</p> <p>Beschluss vom 16. April 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib	<u>Anwendungsgebiet laut Dossier:</u> 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-Immuntherapie nicht geeignet sind. (FI IMBRUVICA®, Oktober 2014)
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. (FI Levact®, November 2014)
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (FI Leukeran®, Juli 2014)
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison) (FI Endoxan®, Januar 2015)
Fludarabin L01BB05 generisch	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. (FI Bendarabin®, September 2014)
Idelalisib L01XX47 Zydelig	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. [...] (FI Zydelig®, September 2014)
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. (FI Gazyvaro™, Juli 2014)
Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL): Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. Refraktäre CLL: Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. (FI Arzerra®, Juli 2014)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Dermosolon <sup>®</sup> , August 2011)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Cutason <sup>®</sup> , Februar 2015)
Rituximab L01XC02 MabThera <sup>®</sup>	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten 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. (FI MabThera <sup>®</sup> , Mai 2014)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cytarabin L01BC01 generisch	Die Infusionslösung wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: - refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen (ARA-cell <sup>®</sup> , 03-2014)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Adrimedac <sup>®</sup> , September 2013)
Trofosamid L01AA07 Ixoten <sup>®</sup>	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (FI Ixoten <sup>®</sup> , Januar 2015)
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva <sup>®</sup>	Vinblastin 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 (FI Vinblastinsulfat Teva <sup>®</sup> , Februar 2014)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva <sup>®</sup> wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (FI Vincristinsulfat-Teva <sup>®</sup> , September 2011)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Ibrutinib:</a> .....	5
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	5
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	6
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a> .....	7
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	10
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	15
<a href="#">Leitlinien</a> .....	27
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	41
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	46
<a href="#">Literatur:</a> .....	48
<a href="#">Anhang:</a> .....	51

### **Indikation für die Recherche bei Ibrutinib:**

Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische lymphatische Leukämie (CLL)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.07.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 667 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 85 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2015 [5].</b> Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI: Off-Label-Use (früher: Anlage 9). Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).</p> <p>Stand 05.05.2015</p>	<p>VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)</p> <p>1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL</p> <p>a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):</p> <p>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</p>
<p><b>G-BA, 2015 [6].</b> 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</p> <p>Stand: 16. April 2015</p>	<p><b>Zugelassene Anwendungsgebiete:</b></p> <p><i>Anwendungsgebiet 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).</li> </ul> <p><i>Anwendungsgebiet 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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-Immuntherapie nicht geeignet sind.</li> </ul> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens:</u></p> <p><i>Anwendungsgebiet 2:</i></p> <p>a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht quantifizierbar</li> </ul> <p>b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht quantifizierbar</li> </ul> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausmaß des Zusatznutzens nur für das Anwendungsgebiet 2 dargestellt</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2015 [7].</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Idelalisib (Zydelig®) wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder</li> <li>– als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet</li> </ul>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib</p> <p>Stand: 19. März 2015</p>	<p>sind.</p> <p>Idelalisib (Zydelig®) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangen Therapielinien ist, angewendet.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens:</u></p> <p><i>Anwendungsgebiet 1:</i> Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p><i>Teilpopulation 1a:</i> <i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie in Kombination mit Rituximab: – Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><i>Teilpopulation 1b:</i> <i>Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Best-Supportive-Care</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: – Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><i>Teilpopulation 1c:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie: – Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><i>Teilpopulation 1d:</i> <i>Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist</i> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Best-Supportive-Care</p>
--	---



	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul> <p><i>Anwendungsgebiet 2:</i> Zur Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li> </ul> <p><b>Hinweise FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausmaß des Zusatznutzens nur für die Anwendungsgebiete 1 und 2 dargestellt (AWG 3: Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL))</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2015 [8].</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab</p> <p>Stand: 05. Februar 2015</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Obinutuzumab (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.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht quantifizierbar</li> </ul>

## Cochrane Reviews

<p><b>Bauer K et al., 2012 [2].</b></p> <p>Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p>1. Fragestellung: Assessing the efficacy of chemotherapy plus rituximab compared to chemotherapy without further therapy</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: CLL, newly diagnosed or relapsed patients. <u>Three trials included relapsed or refractory patients:</u> 1) <u>NCRI-CLL 201</u> [previously treated with <math>\geq 1</math> chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (N = 52)]; 2) <u>REACH</u> [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; N = 552)]; 3) (<u>Gribben 2005</u> [Abstract data only! N=12]</p> <p><u>..., patients who were treated within these trials did not suffer from other severe health problems aside from CLL; therefore, it remains unclear whether patients with severe co-morbidities will benefit from this treatment option.</u></p> <p>Intervention: chemotherapy plus rituximab</p> <p>Komparator: chemotherapy without further therapy</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, time to next treatment, AEs</p> <p>Für Vergleiche 1) additional rituximab versus additional alemtuzumab [<i>nicht mehr zugelassen</i>] in CLL patients (CLL2007FMP; Gribben 2005): keine ausreichenden Daten bzw. nur first-line Therapie) chemotherapy vs. monoclonal anti-CD20 antibody therapy: keine RCTs</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 12, 2011), MEDLINE (January 1990 to 4 January 2012), and EMBASE (1990 to 20 March 2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n = 1 421) five of the seven identified trials could be included in one of the two performed meta-analyses (2 trials only published abstracts with preliminary results of rituximab versus alemtuzumab (Overall survival NOT reported) [CLL2007FMP; Gribben 2005; Foa 2010; Zagoskina 2011] → included in group of ongoing studies)</p> <p>Three trials included relapsed or refractory patients (Gribben 2005 [Abstract data only!]; NCRI-CLL 201; REACH): Four trials evaluated the anti-CD20 antibody in patients receiving first-line therapy (CALBG 9712; CLL2007FMP; GCLLSG CLL 8; Wierda 2011).</p>
---	---

	<p>Qualität der eingeschlossenen Studien: We judged the overall the quality of these trials as moderate to high. All trials were randomized and open-label studies. However, two trials were published as abstracts only, therefore we were unable to assess the potential risk of bias for these trials in detail.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung  3 eingeschlossene Studien (<i>für rezidivierende CLL</i>), davon 1 Studie nur als Abstract (N=12): gesamt eingeschlossene Patienten N=604 (aus 2 Studien mit Vollpublikation):</p> <p>1) NCRI-CLL 201 [previously treated with <math>\geq 1</math> chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (N = 52)];  2) REACH [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; N = 552])</p> <p><u>NCRI-CLL 201 trial</u> [u.a. Hillmen P et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> 2011;<b>152</b>:570–8]:  Mean age: FluCM-R: 66 years (range 44 to 79 years), FluCM: 68 years (range 32 to 79 years)  Stage: FluCM-R: Binet A 15.4%, Binet B 42.3%, Binet C 38.5%; FluCM: Binet A 19.2%, Binet B 15.4%, Binet C 61.5%</p> <p><u>REACH trial</u> [u.a. Robak T et al: Rituximab plus fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28:1756 –1765]:  Mean age: FluC-R: 63 years (range: 35 to 83 years); FluCM: 62 years (range: 36 to 81 years)  Stage: Binet A: FluC-R 24 (9%); FluCM 31 (11%), Binet B: FluC-R 166 (60%); FluCM 160 (58%) Binet C: FluC-R 86 (31%); FluCM 85 (31%)</p> <p><u>Ergebnisse zu:</u></p> <p>- <u>Overall Survival</u>: not statistically significantly longer with rituximab than with chemotherapy alone in previously treated patients (2 trials, N=604) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) = 0.89 [0.65, 1.22] (page 68); s. unten Forest Plot</p> <p>subgrouped by different treatment regimens: FluC-R versus FluC (REACH trial, N=552) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) 0.83 [ 0.59, 1.17 ]; FluCM-R versus FluCM (NCRI-CLL 201 trial, N=52) Hazard Ratio (Fixed, 95% CI) 1.28 [0.60, 2.76]</p> <p><u>Anmerkung FBMed</u>: steht im Gegensatz zu Ergebnisbeschreibung auf S. 16: OS für first und second-line zusammen (3 Studien): HR 0.78 (95%CI 0.62 to 0.98, P = 0.03; low heterogeneity <math>I^2</math> of 22%) →</p> <p><u>Subgroups</u>: „no statistical differences between the following subgroups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• different anti-CD20 antibody treatment regimens (P = 0.22; first-line treatment: 1 trial, N = 817; previously treated: 2 trials, N = 604);</li> <li>• different treatment regimens (P = 0.18; FluC-R versus FluC: 2 trials, N = 1369; FluCM-R versus FluCM: 1 trial, N = 52).”</li> </ul>

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Experimental		Control		Hazard Ratio		Hazard Ratio	
			Total	Total	Total	Total	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI		
GCLLSG CLL 8	-0.4	0.17	408	409	46.7%	0.67	[0.48, 0.94]			
NCRI-CLL 201	0.25	0.39	26	26	8.9%	1.28	[0.60, 2.76]			
REACH	-0.1863	0.1741	276	276	44.5%	0.83	[0.59, 1.17]			
<b>Total (95% CI)</b>			<b>710</b>	<b>711</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.78</b>	<b>[0.62, 0.98]</b>			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2.56, df = 2 (P = 0.28); I <sup>2</sup> = 22% Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)										
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Time to next treatment</u>: statistically significant difference favoring rituximab regarding: HR was 0.61 (95% CI 0.51 to 0.73; P &lt; 0.00001; from the GCLLSG CLL 8 and REACH trials with 1369 participants.) <u>Subgroups</u> for time to next treatment, no statistical differences for: different anti-CD20 antibody treatment regimens (P = 0.60; first-line treatment: 1 trial, N = 817; previously treated: 1 trial, N = 552).</li> <li>- <u>Progression-free survival (PFS)</u>: statistically significant difference HR 0.75 [ 0.61, 0.94 ]; P &lt; 0.012; (two trials NCRI-CLL 201; REACH with 604 previously treated participants) <u>Subgroup</u>, no statistical differences for: different treatment regimens (P = 0.70; FluC-R versus FluC: 2 trials, N = 1369; FluCM-R versus FluCM: 1 trial, N = 52).</li> <li>- <u>Total adverse events (AE)</u> (WHO) grade 3-4 (NCRI-CLL 201; REACH, N = 598): no statistical differences, RR 1.08 [ 0.99, 1.18 ], P=0.068)</li> <li>- <u>Serious adverse events</u> (NCRI-CLL 201; REACH): No statistically significant differences (N = 598, RR 1.05 95% CI 0.89 to 1.23, P =0.57); ebenso in Subgruppe different treatment regimens (P = 0.92; FluC-R versus FluC: 1 trial, N = 546; FluCM-R versus FluCM: 1 trial, N = 52)</li> <li>- <u>Number of patients discontinuing the study because of drug-related adverse events</u>: kein signifikanter Unterschied: REACH trial 72 patients (26%) of the FC-R arm and 69 patients (25%) in the FluC arm discontinued treatment because of AEs. The NCRI-CLL 201 trial did not provide data with regard to this outcome.</li> </ul>										
<p>4. Fazit der Autoren:            This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefit in terms of OS as well as PFS compared to those with chemotherapy alone. Therefore, it supports the recommendation of rituximab in combination with FluC as an option for the first-line treatment as well as for the people with relapsed or refractory CLL. The available evidence regarding the other assessed comparisons was not sufficient to deduct final conclusions.            We are aware of 16 ongoing studies, including three trials comparing ofatumumab with or without additional chemotherapy versus no treatment.</p>										
<b>Vidal L et al., 2012 [24].</b>  Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid	1. Fragestellung: To evaluate the efficacy of bendamustine therapy for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including CLL.									
	2. Methodik  Population: Patients with histologically confirmed indolent B cell lymphoid malignancies, i.e. SLL/CLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma. We included									

<p>malignancies including chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p>both patients receiving bendamustine as first-line therapy and patients with relapsed or refractory disease receiving it as salvage therapy. Patients might have received high-dose chemotherapy following first-line or salvage therapy. We included patients of any age.</p> <p>Intervention: Bendamustine as a single agent or in combination with chemotherapy and immunotherapy</p> <p>Komparator: Observation or steroids alone, Chemotherapy, Chemotherapy in combination with immunotherapy (i.e. rituximab) or radio-immunotherapy We included trials in which bendamustine was combined with immunotherapy or radio-immunotherapy only if bendamustine was compared to chemotherapy combined with the same immunotherapy or radio-immunotherapy.</p> <p>Chemotherapy included: Adriamycin, cyclophosphamide, chlorambucil, fludarabine, mitoxantrone, vincristine, Steroids could be combined with any chemotherapeutic regimen</p> <p>Endpunkte:  Primärer Endpunkt: Overall survival (OS); All-cause mortality (<i>Hinweis</i>: This outcome was added post-hoc to protocol due to the scarcity of OS data.  Sekundäre Endpunkte: Progression-free survival (PFS), Complete response (CR), Overall response (partial and complete response), Quality of life, Treatment-related mortality, Adverse events requiring discontinuation of therapy, Grade 3/4 adverse events, Infection-related adverse events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We electronically searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2012, Issue 2), MEDLINE (1966 to May 2012), EMBASE (1974 to November 2011), LILACS (1982 to May 2012), databases of ongoing trials (accessed 30 April 2012) and relevant conference proceedings. We searched references of identified trials and contacted the first author of each included trial.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: We included five trials randomising 1 343 adult patients in the systematic review. varied in the type of lymphoid malignancy, bendamustine regimen and the comparator regimen. Two trials included <u>only patients with CLL</u> and compared bendamustine to chlorambucil, and to fludarabine. We did not conduct a meta-analysis due to the clinical heterogeneity among trials.</p> <p>Qualität der eingeschlossenen Studien: The two trials regarding CLL/SLL Patients were of high quality.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung  Analyse der <u>beiden Studien zu ausschließlich CLL/SLL Patienten</u></p>

(Endpunkt: All-cause mortality):

**Knauf 2009 und Niederle 2012: (siehe Anhang)**

- Es zeigten sich in beiden Studien keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen (siehe forest plot im Anhang). Unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes ist lediglich die Studie von **Niederle 2012** relevant, da in der Studie von **Knauf 2009** unbehandelte CLL/SLL Patienten eingeschlossen waren.

**Quality of life:** The effect of bendamustine on quality of life was reported in one trial in which it was compared with chlorambucil (**Knauf 2009**). After completion of the study treatment no differences were demonstrated with respect to physical, social, emotional and cognitive functioning, and self assessment of global health status.

**Adverse events requiring discontinuation of therapy** were reported in one trial (**Knauf 2009**). Eighteen patients (11%) discontinued bendamustine therapy and five (3%) discontinued chlorambucil (P = 0.005).

...while the risk of grade 3 or 4 adverse events was increased when bendamustine was compared to chlorambucil in patients with CLL (**Knauf 2009**),...

Two trials reported **infection-related adverse events** (**Knauf 2009**; Rummel 2009). In one trial (**Knauf 2009**) the rate of grade 3 or 4 infection was higher (8%, 13 of 161 patients) in the bendamustine group compared to chlorambucil (3%, 5 of 151 patients).

→ Studie von Knauf 2009 aber zu unvorbehandelten CLL Patienten!!!

4. Fazit der Autoren:

As none of the currently available chemotherapeutic protocols for induction therapy in indolent B cell lymphoid malignancies confer a survival benefit and due to the improved progression-free survival in each of the included trials, and a similar rate of grade 3 or 4 adverse events, bendamustine may be considered for the treatment of patients with indolent B cell lymphoid malignancies. However, the unclear effect on survival and the higher rate of adverse events compared to chlorambucil in patients with CLL/SLL does not support the use of bendamustine for these patients. The effect of bendamustine combined with rituximab should be evaluated in randomised clinical trials with more homogenous populations and outcomes for specific subgroups of patients by type of lymphoma should be reported. Any future trial should evaluate the effect of bendamustine on quality of life.

## Systematische Reviews

<p><b>Police RL et al., 2015 [21].</b></p> <p>Randomized Controlled Trials in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic literature review with meta-analysis was conducted on the clinical efficacy and safety of interventions used in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). We were particularly interested in whether there were treatments (chemotherapy or chemoimmunotherapy) that had better efficacy and safety than others and should be recommended as a standard against which to test drugs in development.</p>															
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia</p> <table border="1" data-bbox="488 775 1402 1447"> <thead> <tr> <th colspan="2">Definitions of Relapsed or Refractory Disease in Select Studies in CLL</th> </tr> <tr> <th>Reference</th> <th>Definition of Relapsed or Refractory Disease</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elter, 2011</td> <td>Based on the NCIWG 1996 criteria, with evidence of progressive disease that required treatment after 1 previous treatment for CLL</td> </tr> <tr> <td>Faderl, 2006</td> <td>Based on the NCIWG 1996 criteria; patients who had received at least 1 course of treatment with a purine analogue and who either experienced recurrence during or within 6 months, or were intolerant</td> </tr> <tr> <td>Hillmen, 2011</td> <td>Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy</td> </tr> <tr> <td>O'Brien, 2009</td> <td>Definition adapted from the literature: patient was refractory if they failed to achieve at least a partial response or if disease recurred within 6 months of treatment</td> </tr> <tr> <td>Robak, 2010</td> <td>Not defined</td> </tr> <tr> <td>Wendtner, 2011</td> <td>Not defined</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vergleich: siehe Ergebnisdarstellung</p> <p>Endpunkte: <i>Primary efficacy outcomes</i>: objective response rate, progression-free survival, and overall survival. <i>Safety end points</i>: Grade 3/4 toxicities, serious adverse events, withdrawals because of toxicity, and deaths due to toxicity.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 01/1997 bis 08/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (range: n=22-552)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Assessment of the methodological quality of the included RCTs was based on guidance in the National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal specification for manufacturer/sponsor submission of evidence 2009</p>	Definitions of Relapsed or Refractory Disease in Select Studies in CLL		Reference	Definition of Relapsed or Refractory Disease	Elter, 2011	Based on the NCIWG 1996 criteria, with evidence of progressive disease that required treatment after 1 previous treatment for CLL	Faderl, 2006	Based on the NCIWG 1996 criteria; patients who had received at least 1 course of treatment with a purine analogue and who either experienced recurrence during or within 6 months, or were intolerant	Hillmen, 2011	Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy	O'Brien, 2009	Definition adapted from the literature: patient was refractory if they failed to achieve at least a partial response or if disease recurred within 6 months of treatment	Robak, 2010	Not defined	Wendtner, 2011
Definitions of Relapsed or Refractory Disease in Select Studies in CLL																
Reference	Definition of Relapsed or Refractory Disease															
Elter, 2011	Based on the NCIWG 1996 criteria, with evidence of progressive disease that required treatment after 1 previous treatment for CLL															
Faderl, 2006	Based on the NCIWG 1996 criteria; patients who had received at least 1 course of treatment with a purine analogue and who either experienced recurrence during or within 6 months, or were intolerant															
Hillmen, 2011	Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy															
O'Brien, 2009	Definition adapted from the literature: patient was refractory if they failed to achieve at least a partial response or if disease recurred within 6 months of treatment															
Robak, 2010	Not defined															
Wendtner, 2011	Not defined															

and adapted from the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care.

### 3. Ergebnisdarstellung

#### *Efficacy of Randomized Trials in CLL:*

Reference	ORR, % <sup>a</sup>	Median Duration of Response, Months	Median PFS, Estimated PFS Rate, Months	Median OS Estimated OS Rate
Elter, 2011	Fludarabine with alemtuzumab, 82% Fludarabine, 75% P = NS	NR for either treatment group	Fludarabine with alemtuzumab: 23.7 Fludarabine: 16.5 P = .0003	Fludarabine with alemtuzumab, NR Fludarabine, 52.9 months P = .021
Faderl, 2006 <sup>b</sup>	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group
Hillmen, 2011	FCM, 58% FCM-R, 65% NR	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group
O'Brien, 2009	NR for either treatment group	Outcome not measured in months in follow-up study	NR for either treatment group	FC, 31 Oblimersen with FC, 27.3 months (ITT population) NS
Robak, 2010	FC, 58% FC-R, 70% P = .0034	FC, 27.7 FC-R, 39.6 P = .025	FC, 20.6 FC-R, 30.6 P < .001	FC, 52 months FC-R, NR P = NS
Wendtner, 2011	38%	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group

Abbreviations: FC = fludarabine and cyclophosphamide; FCM = fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone; FCM-R = fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, and rituximab; FC-R = fludarabine and cyclophosphamide, with rituximab; ITT = intention-to-treat; NS = not significant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

<sup>a</sup>ORR as defined by Cheson et al, 1996.

<sup>b</sup>Study terminated early because of lack of objective response to treatment.

#### *Safety of Randomized Trials in CLL: siehe Anhang Evidenzsynopse*

### 4. Fazit der Autoren

In the 6 studies, the most commonly investigated therapies were fludarabine and rituximab, both of which are currently recommended by ESMO for treatment of R/R CLL. Other drugs and combination regimens have not been as successful, in some instances perhaps



	<p>because trials evaluating these treatments have been terminated early because of lack of patient enrollment. However, ongoing phase III clinical trials in patients with indolent NHL indicate an increased interest in studying the R/R CLL population and a need for developing novel effective and well-tolerated therapies to treat these patients. Additional well designed RCTs are needed to rigorously understand the efficacy and safety of more recently developed therapies in the R/R CLL population and the remaining medical unmet needs for this patient population.</p> <p>5. <i>Hinweise FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Definitionen der eingeschlossenen Patienten (relapsed/refractory) siehe Methodikteil</i></li> <li>– <i>work supported by funding from Sanofi aventis</i></li> <li>– <i>authors are employes of Sanofi</i></li> </ul>
<p><b>Hua Q, Zhu Y, Liu H. 2015 [10].</b></p> <p>Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung: Rituximab is a monoclonal antibody targetting the CD20 antigen with the ability to increase overall remission (OR) in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). A systematic review and meta-analysis were conducted to determine the risk of the most clinically relevant severe and fatal adverse events (AEs) associated with the use of rituximab in the treatment of B-NHL.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: B-NHL</p> <p>Intervention: chemotherapy in combination with rituximab or chemotherapy alone</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: relevant severe and fatal AEs related with rituximab</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): published over the last 10 years</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs/n = 3 363</p> <p>i. Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• one trial with CLL: Robak T, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28:1756–65.</li> <li>• phase III study (study quality 3)</li> <li>• six randomly assigned patients (FC, n = 4; R-FC, n = 2) did not receive study treatment</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• most fatal AEs (in both arms): infections</li> </ul> <p><u>Summary RR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no statistically significant rituximab-associated increased risk in 13 severe adverse events: infection, fever, anaemia, thrombocytopenia, granulocytopenia, liver toxicity, cardiac toxicity, neurologic toxicity, lung toxicity, mucositis, nausea/vomiting, diarrhoea, alopecia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ except leukocytopenia (36.4% versus 31%; RR = 1.13; 95%CI, 1.01–1.27; P = 0.03)</li> </ul> </li> </ul> <p>i. incidences of fatal AEs: difference between rituximab group and control group (RR = 1.45; 95% CI, 1.04–2.02; P = 0.03)</p> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>This meta-analysis indicates that there was no proof of statistically higher incidence of most SAEs in rituximab containing group compared with chemotherapy alone. However, fatal infections were more frequently observed in patients who received rituximab. Considering the low-incidence infection induced death during the treatment period, the effects of rituximab on infections need further investigation.</p> <p>5. Anmerkungen FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Publikationsbias überprüft und als unwahrscheinlich bewertet</i></li> <li>• <i>Funding None.</i></li> <li>• <i>None of the authors declare any conflicts of interest.</i></li> </ul>
<p><b>Kharfan-Dabaja MA et al. 2012 [12].</b></p> <p>Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In the absence of randomized trial-based evidence on the comparative efficacy of RT-allo-HCT and CCIT for relapsed/refractory CLL, we examined these competing treatment options in a Markov decision model informed by systematic review (SR) and meta-analysis of available evidence.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with relapsed/refractory CLL</p> <p>Intervention: Reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation (RT-allo-HCT)</p> <p>Komparator: Conventional chemo-(immuno) therapy (CCIT)</p> <p>Endpunkte: quality-adjusted life expectancy (QALE), treatment-related mortality, overall response rate (ORR) (CR and PR response), stable disease or progressive disease, progression from responsive disease, and survival.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): For studies evaluating the role of chemotherapy, immunotherapy (limited to therapeutic monoclonal antibodies) or chemo-immunotherapy combinations and for studies evaluating the role of RT-allo-HCT, a systematic and comprehensive literature search was performed using MEDLINE databases from 1966 to 31 December 2010 and</p>

	<p>supplemented by a hand search of references.</p> <p>A Markov decision model was used.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For studies evaluating the role of chemotherapy, immunotherapy (limited to therapeutic monoclonal antibodies) or chemo-immunotherapy combinations: The final number of studies evaluated was 33.</li> <li>- For studies evaluating the role of RT-allo-HCT: 10 studies met inclusion criteria.</li> </ul> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohort analysis demonstrated superior outcome for RT-allo-HCT, with a 10-month overall life expectancy (and 6-month quality-adjusted life expectancy (QALE)) advantage over CCIT. Although the model was sensitive to changes in base-case assumptions and transition probabilities, RT-allo-HCT provided superior overall life expectancy through a range of values supported by the meta-analysis.</li> <li>- QALE was superior for RT-allo-HCT compared with CCIT. This conclusion was sensitive to change in the anticipated state utility associated with the post-allogeneic HCT state; however, RT-allo-HCT remained the optimal strategy for values supported by existing literature.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>This analysis provides a quantitative comparison of outcomes between RT-allo-HCT and CCIT for relapsed/refractory CLL in the absence of randomized comparative trials. Confirmation of these findings requires a prospective randomized trial, which compares the most effective RT-allo-HCT and CCIT regimens for relapsed/refractory CLL.</p> <p>5. Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Laut Review existieren keine vergleichende RCTs.</i></li> <li>- <i>The authors declare no conflict of interest.</i></li> </ul>
<p><b>Lepretre S et al., 2012 [13].</b></p> <p>The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the present review is to evaluate the efficacy and safety of rituximab, administered alone or in combination, in patients refractory to fludarabine, as there are no randomized controlled trials (RCTs) in this setting.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia</p> <p><i>Definition of fludarabine-refractory: 'failure to achieve partial response (PR) or complete response (CR) to a fludarabine-containing regimen, or relapse within 6 months of the last treatment.'</i></p> <p>Intervention: Rituximab Monotherapy or in combination with different agents</p>

	<p>Komparator: Siehe Ergebnisteil</p> <p>Endpunkt: overall survival (OS), event-free survival, response to treatment (overall response [OR], CR, PR and nodular partial response [nPR]), stable disease (SD), progressive disease (PD), progression free survival (PFS) and therapy-related morbidity and mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematic searches that had previously been undertaken for a previous review were updated to September 2011. Medline, Embase and The Cochrane Library were searched to identify studies of any treatment for patients with refractory CLL.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Siehe Ergebnisteil</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: RCT quality was assessed by two independent reviewers according to recommended methods [10]. In the absence of recommended methods for appraising non-RCTs, these were reviewed for reporting quality and completeness.</p> <p>[10] Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6 [updated September 2006]. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.</p> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>Allgemein: Thirteen studies (reported in 17 publications) either included only, or mostly, fludarabine-refractory patients or considered a mixed population but reported stratified data for fludarabine-refractory patients for at least one efficacy outcome.</p> <p><i>Response/Remission:</i></p> <p>Rituximab in combination with methylprednisolone: Two studies evaluated rituximab in combination with methylprednisolone. Castro et al. included 14 patients with fludarabine-refractory CLL. Dungarwalla et al. also included 14 heavily pretreated patients with CLL, and 13 (93%) had previously received fludarabine. The median number of previous treatments was 2 (range: 1 – 4 for patients with fludarabine-refractory CLL and 2 – 5 for heavily pretreated patients [18]) in both cases. The efficacy outcomes reported by Castro et al. were CR, PR, nPR, PD, OR and PFS. The number of patients showing CR, PR and nPR was five (36%), six (43%) and two (14%), respectively; PD was reported in one (7%) patient and OR was reported in 13 patients (93%). Median time to progression was 15 months (range: 3.2 – 23.0 months). Dungarwalla et al. reported CR, PR, nPR, PD and OR, as well as OS and PFS. The number of patients with CR, PR and nPR was two (14%), 10 (71%) and one (7%), respectively. An OR was reported in 13 (93%) patients. Median OS was 20 months and median PFS was reported as 7 months.</p> <p>FCR and CFAR combination studies: Wierda et al. and Badoux et al. evaluated FCR in 177 and 280 patients with relapsed/refractory CLL, respectively. The median</p>
--	---

number of previous treatments was 2 (range: 1 – 10). These two publications report results from the same trial: Wierda et al. presented interim results and Badoux et al. reported the final results after the inclusion of over 100 additional patients. The trial is part of the group of trials performed at the M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Wierda et al. presented data on 145 (82%) patients previously exposed to fludarabine. Of these, 37 (21%) were fludarabine-refractory. Results for 33 fludarabine-refractory patients were reported. Four fludarabine-refractory patients were part of the FC patient group, for which outcomes were not reported in a stratified manner. The efficacy outcomes CR, PR, nPR and OR were used. CR, PR and nPR were observed in 2/33 (6%), 3/33 (9%) and 14/33 (42%) patients, respectively, while the number of patients achieving OR was 19/33 (58%). Badoux et al. included 53 (19%) fludarabine-refractory patients. The reported efficacy outcomes were CR, OR and OS. CR was reported in 4/53 (8%) patients and OR in 30/53 (57%) patients. Median OS was 37 months. Keating et al. also evaluated FCR (n= 33), but results are presented with results for CFAR-treated patients (n= 9). The efficacy outcomes reported were CR, PR and OR. The number of patients achieving CR was 12 (29%), PR was 14 (33%), nPR was nine (21%) and OR was 35 (83%). Median time to progression was 45 months, median time to treatment failure was 20 months and median OS was 44 months. All patients in this study were fludarabine-refractory.

*Rituximab in patients previously treated with FCR:*

Wierda et al. (rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide) included 43 patients previously treated with FCR. CR and PR were achieved by 19% and 37% of patients, respectively.

*Overall Survival:*

Increasing patient survival is without doubt one of the main goals of treatment. OS was considered in six publications. The 6-month survival rate reported by Tsimberidou et al. was 89%. Median OS was 37 months for FCR, 20 months for rituximab with methylprednisolone.

*Safety:*

Two trials considered rituximab in combination with methylprednisolone. Death rates were 29% and 57%, respectively. Interestingly, while infections were the most important adverse event in one trial, affecting 50% of patients, they affected only 7% of patients in the other trial, which reported fluid retention in most patients and 29% of grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia.

One trial (interim results in Wierda et al., final results in Badoux et al.) used rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide. Myelosuppression led to discontinuation in 26% and 23% of patients, respectively. Infection was responsible for 6% and 12% of discontinuations, respectively. Grade 3 or 4 neutropenia was also an important adverse event, affecting 62% and 56% of treatment courses, respectively. Wierda et al. reported major infections in 16% of patients, while 16% were affected by

	<p>pneumonia or sepsis according to Badoux et al.</p> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>This systematic review has identified the available published information in this setting. The resulting information, although of moderate quality and without direct comparative evidence, suggests that regimens containing rituximab are a viable treatment option in the refractory CLL setting.</p> <p>5. Anmerkungen durch FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Most studies were uncontrolled studies. No comparison to other treatment regimens for refractory CLL can be made.</i></li> <li>- <i>Numbers of fludarabine-refractory patients available for inclusion in the trials were low, impacting on the significance of the results.</i></li> <li>- <i>Studienqualität bei der Bewertung und Synthese nicht berücksichtigt</i></li> <li>- <i>The study sponsor, F. Hoffman-La Roche Ltd (Roche), provided assistance with literature searching and identification of studies in fludarabine-refractory patients. The manuscript was written by Dr. Lepretre, with some third-party editorial assistance provided by an independent medical writing agency funded by Roche.</i></li> </ul>
<p><b>Hadjinicolaou AV et al. 2012 [9].</b></p> <p>Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Rituximab (RTX), a B-cell depleting mAb, has been reported to cause pulmonary toxicity in many patients. As the use of this biologic is increasing, we have undertaken a systematic review of the literature to gauge the nature and extent of non-infection-related RTX-induced lung disease.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: reported cases of RTX-associated interstitial lung disease (RTX-ILD)</p> <p>Intervention: rituximab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: epidemiological, clinical, radiological, histopathological, laboratory and management data</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to June 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 61/n = 121</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 121 cases of potential RTX-ILD identified from 21 clinical studies/trials, 30 case reports, 10 case series</li> <li>• most common indication for RTX: diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>• 6 cases of chronic lymphocytic leukaemia</li> <li>• RTX-ILD occurred more frequently in male patients and was</li> </ul>

	<p>most common during the fifth and sixth decades of life</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in most cases RTX part of combination chemotherapy, but in 30 (24.7%) cases it was monotherapy</li> <li>• mean and median number of cycles of RTX before disease onset: 4 (cases following the first cycle or as late as the 12th cycle also identified)</li> <li>• mean time of onset from last RTX infusion until symptom development or relevant abnormal radiological change: 30 days (range 0 - 158 days)</li> <li>• abnormal radiological findings similar in all patients: with diffuse bilateral lung infiltrates apparent on chest radiographs and/or thoracic CT</li> <li>• hypoxaemia seen in all cases</li> <li>• pulmonary function tests uniformly abnormal with a characteristic diffusion capacity deficit and restrictive ventilatory pattern</li> <li>• RTX-ILD fatal in 18 cases</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren ILD is a rare but potentially fatal complication of RTX therapy. This diagnosis should be considered in any patient who develops respiratory symptoms or new radiographic changes while receiving this biologic agent.</p> <p>5. <i>Anmerkungen durch FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>research in the authors' laboratories is funded by the National Institute for Health Research (NIHR), Cambridge Biomedical Research Centre, Wellcome Trust, Medical Research Council (MRC), Addenbrooke's Charity Trust, Asthma-UK, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Intensive Care Society and Papworth Hospital, National Health Service (NHS) Foundation Trust R&amp;D Department.</i></li> <li>- <i>A.J.K.O" . has received support from (including attendance at conferences), undertakes clinical trials and acts as a consultant to Roche, Chugai, Schering-Plough/MSD, Abbott, Wyeth, BMS, GSK, MerckSorono and UCB</i></li> <li>- <i>All other authors have declared no conflicts of interest.</i></li> </ul>
<p><b>CLL Trialists' Collaborative Group (CLLTCG), 2012 [3].</b></p> <p>Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: lessons for future trials.</p>	<p>1. Fragestellung With the completion and publication of the additional trials, it was agreed that the collaborative group would address this question using individual patient data (IPD), and also investigate combination treatments that included purine analogs. Antibody therapies were excluded as the trials were too recent and data were not yet available. Use of IPD would allow examination of differences in the timings of response evaluations and the use of a more uniform definition of PFS.</p> <p>2. Methodik  Population: patients with untreated CLL (Subgroup analyses were pre-planned by sex, age (&lt;60, 60-69, ≥70 years), stage, IGHV (mutated or unmutated), <u>17p13 deletion or not</u>, and by year of</p>

	<p>follow up.)</p> <p>Intervention: at least one treatment arm including a purine analog with the exception of those involving an antibody therapy, such as rituximab or alemtuzumab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkte: good response (complete or nodular partial), any response, PFS and overall survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n = k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 trials found, addressing seven comparisons</li> <li>• Median follow up: from 2 to 12 years</li> <li>• male patients: 63-74% of study subjects</li> <li>• most male and female patients under 70 years of age</li> <li>• a small subset of trials able to supply data on 17p13 deletion</li> </ul> <p><b>PFS</b></p> <p><i>single agent purine analog</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 trials (n = 2 753 patients): odds ratio = 0.71; 95% confidence interval=0.63-0.79), heterogeneity substantial</li> </ul> <p><i>addition of cyclophosphamide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 trials (n = 1 403 patients): odds ratio = 0.54; 0.47-0.62</li> </ul> <p><i>addition of other drugs to purine analog</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fewer data available, none showed clear benefit</li> <li>• 2 trials (n = 544 patients) suggested cladribine improved PFS compared to fludarabine (odds ratio = 0.77; 0.63-0.95)</li> </ul> <p><b>OS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no differences for any comparisons</li> </ul> <p><b>subgroups</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no significant differences between treatment effects on response, PFS or OS in subgroups by 17p13 deletion for any of the comparisons</li> <li>• trend or heterogeneity test P&gt;0.1</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, purine analogs, particularly combined with cyclophosphamide, significantly improve progression free survival but not survival. Some groups, such as the elderly, may not see the same benefits and maximizing doses may be important for all treatments, including chlorambucil. Longer follow up, consistent definitions and detailed reporting of trials should be encouraged.</p>



	<p>5. <i>Anmerkungen durch FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>work supported by Cancer Research UK and Medical Research Council. Funders were not involved in the design, analysis or reporting</i></li> </ul>
<p><b>Keating GM 2010 [11].</b></p> <p>Rituximab A Review of its Use in Chronic Lymphocytic Leukaemia, Low-Grade or Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article reviews the use of intravenous rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL), low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma</p> <p>Intervention: Monotherapy rituximab or combination therapy</p> <p>Komparator: chemotherapy alone (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone [CHOP])</p> <p>Endpunkte: primary: progression free survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 06/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): 1 trial</b> (results of the randomized, open-label, multicentre, phase III “REACH trial)</p> <p><i>Patients with Relapsed or Refractory Disease - Rituximab, Fludarabine plus Cyclophosphamide versus Fludarabine plus Cyclophosphamide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No significant between-group difference in overall survival was seen after a median duration of 25 months’ follow-up, although it should be noted that at this timepoint &lt;10% of patients had died.</li> <li>- Progression-free survival (primary endpoint): In patients with previously treated CLL, PFS was prolonged to a significantly greater extent with rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide than with fludarabine plus cyclophosphamide (table II), (HR 0.65; 95% CI 0.51, 0.82)</li> <li>- In addition, the median time to new treatment was significantly longer in patients receiving rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide than in those receiving fludarabine plus cyclophosphamide (HR 0.65; 95% CI 0.49, 0.86)</li> </ul> <p><i>Patients with Relapsed or Refractory Disease – 10 <u>Noncomparative Trials</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Combination therapy with rituximab, oxaliplatin, fludarabine and cytarabine was associated with overall response rates of 33% and 63% in patients with relapsed or refractory CLL; the chemotherapy regimens differed slightly between these trials, with a higher oxaliplatin dose (30 mg/m<sup>2</sup>) and a lower cytarabine dose</li> </ul>

	<p>(0.5 g/m<sup>2</sup>) administered in the later trial than in the earlier trial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In other trials, overall response rates were 77% with rituximab plus bendamustine (primary endpoint), 75% with rituximab plus pentostatin and cyclophosphamide and 94% with rituximab plus pentostatin, cyclophosphamide and mitoxantrone</li> <li>- combination therapy with rituximab and high-dose methylprednisolone was associated with overall response rates of 78–93% in patients with relapsed or refractory CLL.</li> </ul> <p>The median overall survival duration was 20 months, with median progression-free survival durations of 7 months and »1 year and a median time to progression of 15 months</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>In conclusion, rituximab remains a valuable therapy in patients with CLL, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma and, in a variety of treatment settings, represents the standard of care.</p> <p>5. <i>Anmerkung durch FBMed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>The preparation of this review was not supported by any external funding.</i></li> <li>- <i>During the peer review process, the manufacturer of the agent under review was offered an opportunity to comment on this article. Changes resulting from comments received were made on the basis of scientific and editorial merit.</i></li> </ul>
--	--

## Leitlinien

<p><b>Prca A et al., 2015 [22].</b></p> <p><b>Cancer Care Ontario, Toronto (CAN)</b></p> <p>Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline, vers. 3</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Target Population: Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients with CLL at any stage.</li> </ul> <p>Research Questions: Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What beneficial outcomes are associated with the use of rituximab for the treatment of patients with CLL? Outcomes of interest are OS, disease control (as assessed by measures such as PFS, EFS, TTF, or RD), and response rate.</li> <li>2. What is the toxicity associated with the use of rituximab?</li> <li>3. Which patients are more or less likely to benefit from treatment with rituximab?</li> </ol>
	<p>Methodik: Evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur (update von 1999 und 2006), bei homogener Datenlage Metaanalysen durchgeführt, informaler Konsensusprozess („considered judgement of benefits and harms“) führt zu Empfehlungsvorschlägen, external Review by Ontario Clinicians nad other experts,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• updated through an annual assessment and subsequent review process.</li> <li>• Suchzeitraum (letzte Aktualisierung): Oktober 2013</li> </ul> <p>LoE/GoR: über Beschreibungen und Formulierung</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>CONFLICT OF INTEREST: Information regarding conflict of interest declarations can be found in Section 4, Appendix 7A.</i></li> <li>- <i>Funding: The PEBC is a provincial initiative of CCO supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. All work produced by the PEBC is editorially independent from the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care.</i></li> </ul> <p><i>detaillierte Angaben zur Qualität und Eigenschaften sowie Ergebnissen der eingeschlossen Studien in Evidenztabelle aufbereitet</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Recommendation 3</b></p> <p><i>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i></p> <p><u>Previously Untreated Patients</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patients with previously untreated CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.</li> <li>b. In patients with previously untreated CLL/SLL who are appropriate</li> </ol>

candidates for chlorambucil chemotherapy, the addition of rituximab can be considered.

#### Patients with Relapsed/Refractory Disease

c. Patients with relapsed or refractory CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.

#### **Summary of Key Evidence for Recommendation 3**

- two systematic reviews [54,55] included patients with fludarabine-resistant CLL – Anmerkung FB Med: beide oben extrahiert

Quellen:

54. Lepretre S, Jager U, Janssens A, Leblond V, Nikitin E, Robak T, et al. The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):820-9.

55. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012(11).

- review by Lepretre et al [54] included randomized and nonrandomized trials
- AMSTAR tool applied: review by Bauer et al [55] was of best quality
- Working Group decided not to use any of the existing systematic reviews of summary data because of differences in questions, population, or provincial context

#### *Previously Untreated Patients*

Four randomized controlled trials [40-43], represented by 12 publications, were included. This body of evidence indicates a benefit in terms of PFS with the use of rituximab in addition to fludarabine-based chemotherapy and cyclophosphamide, when compared with chemotherapy alone. Grade 3 or 4 neutropenia and leukocytopenia have been reported [42], however these counts were significantly less than those seen with other monoclonal antibodies [41].

Quellen:

40. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1349-55.

41. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012;119(22):5104-10.

42. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.

43. Goede V, Fischer K, Humphrey K, Asikanius E, Busch R, Engelke A, et al. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*; June 17, 2013. p. Abstract 7004.

#### General Characteristics of Included Studies

- sample size: 104 to 817 patients with CLL

- rituximab given concurrently or sequentially vs. fludarabine [40],
- rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination vs. other monoclonal antibodies [41]
- rituximab-fludarabine-cyclophosphamide vs. chemotherapy alone [42],
- rituximab-chlorambucile vs. chlorambucile alone vs. chlorambucile combined with obinutuzumab [43],
- Three studies [41-43] had PFS, and one study [40] had complete remission as primary outcome. Other outcomes reported included OS and measures of response, as well as toxicities (AE).

#### Quality of Included Studies:

- three studies reported as full-text publications [40-42]
- one as a conference abstract [43]
- CALGB Study 9712 [40] not been designed for between-arm comparison
- overall quality of the studies was high, although all were open label

#### *Patients with Relapsed/Refractory Disease*

Two studies [44,45], represented by six publications, were included. This body of evidence indicates a benefit for PFS, FFS, and response with the use of rituximab in addition to fludarabine-based chemotherapy when compared with chemotherapy alone. The included studies did not detect any statistically significant between-group difference in grade 3 or 4 adverse events.

#### Quellen:

44. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):570-8.

45. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1756-65.

#### General Characteristics of Included Studies

- sample size: 52 patients in phase II study [44], 552 in the other [45]
- rituximab in combination with fludarabine-based chemotherapy vs. chemotherapy alone
- PFS [45], overall response [44] as primary outcomes
- other outcomes reported: OS, QOL

#### Quality of Included Studies

- two studies reported as full-text publications
- NCRI CLL201 trial [44]: phase II study with a smaller sample
- BO17072 study [45]: open-label trial, at moderate risk of bias (no report on random sequence generation and allocation concealment; no blinded patients, clinicians or outcome assessors; intention-to-treat analysis conducted without report on all outcomes stated in methods section)

	<p><b>Justification for Recommendation 3</b></p> <p>Rituximab is effective in extending life and prolonging PFS and EFS in previously untreated patients, when administered in combination with fludarabine-based chemotherapy, and in extending PFS when added to chlorambucil. Rituximab is also effective in extending PFS in the relapsed setting when added to fludarabine-based chemotherapy, and this consistent benefit formed the basis for the recommendation in this setting.</p> <p><b>Qualifying Statements for Recommendation 3</b></p> <p>Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> given at the beginning of the first cycle, followed by a dose of 500 mg/ m<sup>2</sup> given at the beginning of each subsequent treatment cycle of chemotherapy as this was the treatment dose and schedule used in the included studies.</p>
<p><b>Follows GA et al., 2015 [4].</b></p> <p><b>British Society for Haematology</b></p> <p>Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the management of patients with chronic lymphocytic leukaemia.</p> <p>Considering the significant developments in the treatment of CLL in the last 18 months, the BCSH Guidelines group have asked the CLL Guidelines Panel to provide an interim update for the BCSH guidelines website. This interim statement has not been peer-reviewed, but it is anticipated that a definitive rewriting of the CLL Guidelines will be completed before the end of 2015.</p> <p><b>Methodik</b> (<i>Angaben zur Methodik aus der Version von 2012</i>)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This guideline replaces the previous BCSH guideline on chronic lymphocytic leukaemia published in 2004 and should be read in conjunction with the IWCLL guidance published in 2008.</p> <p>review of the literature using Medline/Pubmed</p> <p>The writing group produced the draft guideline which was subsequently revised by consensus by members of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The guideline was then reviewed by a sounding board of approximately 50 UK haematologists, the BCSH (British Committee for Standards in Haematology) and the British Society for Haematology Committee and comments incorporated where appropriate.</p> <p><b>Suchzeitraum</b></p> <p>bis August 2011 (Update der Version von 2004)</p> <p><b>LOE and GOR</b></p> <p>gemäß GRADE</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise (zur Version von 2015)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Conflicts of interest statements provided in appendix 2</i></li> </ul>

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

### **Initial treatment of patients with TP53 disruption**

Treatment of TP53-disrupted patients with standard chemotherapy is associated with significantly worse outcomes in terms of disease response, duration of response and overall survival compared with patients who do not have TP53 disruption. ... The combination of alemtuzumab +/- steroids appears to deliver a better overall response rate and PFS compared with patients treated with standard chemotherapy, although this has not been tested prospectively with a randomised trial.

Although the majority of TP53-disrupted patients have been treated at relapse, similar high levels of response have been observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated as first line. The response rates and duration of remissions have been strikingly good compared with historical controls, and this has led to the current licensing of these drugs, which includes treatment of first –line CLL in patients who are shown to have TP53 disruption.

### **Recommendation**

Treatment with either idelalisib + rituximab or ibrutinib is the treatment of choice for first line therapy for patients with TP53 disruption (GRADE B1)

If either idelalisib + rituximab or ibrutinib are not available then treatment with alemtuzumab +/- corticosteroids remains preferable to chemotherapy (GRADE B1)

Quellen:

Zenz T, Eichhorst B, Busch R et al., TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4473-9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.8762. Epub 2010 Aug 9.

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226. Epub 2014 Jan 22

O'Brien S, Jones JA et al., Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Phase II RESONATE™-17 Trial Abstract 327, ASH 2014

### **RELAPSE THERAPY**

### **Recommendation**

Idelalisib + rituximab or ibrutinib is the treatment of choice for patients with relapsed CLL who meet specific criteria – see appendix 1 (GRADE A1)

Patients with relapsed CLL who do not meet the treatment criteria for either idelalisib + rituximab or ibrutinib should be treated with chemotherapy +/- rituximab, most likely Bendamustine and Rituximab (BR) or Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) although the quality of data to support this choice is limited. Chlorambucil (CBL) is an option where a more palliative approach is required (GRADE B2)

Quellen:

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al., Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226. Epub 2014 Jan 22

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al., RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376. Epub 2014 May 31.

Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al., European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3841-9. doi: 10.1182/blood-2014-07-586826. Epub 2014 Oct 9. Review.

Brown JR, Hillmen P, O'Brien S et al., Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Abstract 3331, ASH 2014

## Appendix 1

### Idelalisib + rituximab inclusion criteria from Furman et al NEJM 2014

1. CLL that had progressed within 24 months after their last treatment
2. Previous treatment must have included either a CD20 antibody–based regimen or at least two previous cytotoxic regimens.
3. Not able to receive cytotoxic agents for one or more of the following reasons:
  - a. severe neutropenia or thrombocytopenia caused by cumulative myelotoxicity from previous therapies,
  - b. an estimated creatinine clearance of less than 60 ml per minute,
  - c. a score on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) of more than 6 for coexisting illnesses not related to CLL.
  - d. 17p deletion or mutation (added by CDF)

### Ibrutinib inclusion criteria from Byrd et al NEJM 2014

1. Must have received at least one prior therapy for CLL/SLL and not be appropriate for treatment or retreatment with purine analog–based therapy, defined by at least one of the following criteria:
  - a. Failure to respond (stable disease or disease progression on treatment), or a progression-free interval of less than 3 years from treatment with a purine analog–based therapy and anti-CD20–containing chemoimmunotherapy regimen after at least two cycles.
  - b. Age  $\geq 70$  years, or age  $\geq 65$  and the presence of comorbidities (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]  $\geq 6$  or creatinine clearance  $< 70$  ml/min) that might place the patient at an unacceptable risk for treatment-related toxicity with purine analog–based therapy, provided they have received one or more prior treatment including at least two cycles of an alkylating agent–based (or purine analog–based) anti-CD20 antibody–containing chemoimmunotherapy



	<p>regimen. CIRS score can be determined using a web-based tool.</p> <p>c. History of purine analog–associated autoimmune anemia or autoimmune thrombocytopenia.</p> <p>d. Fluorescent hybridization showing del17p in <math>\geq 20\%</math> of cells (either at diagnosis or at any time before study entry) either alone or in combination with other cytogenetic abnormalities, provided the patient has received at least one prior therapy.</p>
<p><b>NCCN, 2015 [15].</b></p> <p>Non-Hodgkin's Lymphomas</p>	<p>Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update 2015</li> <li>– Suchzeitraum 08/2013 – 12/2014</li> <li>– Recherche in Pubmed nach ‚key literature‘, search term: chronic lymphocytic leukemia, Richter syndrome, and histologic transformation, Auswahl der Literatur unklar</li> </ul> <p>LoE: depends on</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>extent</i> of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only)</li> <li>– <i>consistency</i> of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations),</li> <li>– <i>quality</i> of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series)</li> </ul> <p>2 categories: high level of evidence and lower level of evidence; Bewertung der Studien und Einteilung in LoE unklar</p> <p><i>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</i></p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><u>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</u></p> <p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Siehe Anhang</li> </ul>
<p><b>Alberta</b></p>	<p><b>Fragestellung</b></p>

<p><b>Provincial Hematology Tumour Team, 2014 [1].</b></p> <p>Chronic lymphocytic leukemia (Vers. 3).</p>	<p>What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?</p> <p>What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?</p> <p>Target population: The following guidelines apply to adults over 18 years of age. Different principles apply to pediatric patients.</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repräsentatives Gremium, systematische Literatursuche, -auswahl und -bewertung und Erstellung von Evidenztabelle (mit methodischer Unterstützung „knowledge management specialist“), Konsensusverfahren (nicht als formalisiert beschrieben)</li> </ul> <p><b>Update:</b></p> <p>This guideline was originally developed in May, 2010 and subsequently revised in March, 2013 and again in October, 2014.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2014</p> <p><b>LOE and GOR</b></p> <p>The degree to which a recommendation is based on expert opinion of the working group and/or the Provincial Tumour Team members will be explicitly stated in the guideline recommendations. Similar to the ASCO methodology for formulating guideline recommendations, GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations.<sup>3</sup></p> <p>3. American Society of Clinical Oncology. Guideline Procedures Manual, Expert Panel Version 4.0. January 2011. Available at: <a href="http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Development+Process">http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Development+Process</a> Accessed: January 10, 2013</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><u>Diagnosis and Prognosis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FISH cytogenetic analysis for del(17p) should be performed at the time when patients are started on first line treatment. FISH analysis for del(17p) should be repeated at the time of second or third line therapy if patients are potential candidates for allogeneic stem cell transplantation or alemtuzumab. FISH analysis is not recommended at diagnosis in patients who do not require therapy, outside of clinical trials.</li> </ul> <p><u>First-Line Treatment Options:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 adenopathy/ splenomegaly</li> </ul>

or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).

- Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients who are able to tolerate more aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have some comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as rituximab + bendamustine (BR), rituximab + fludarabine (FR) or chlorambucil + rituximab (CLB-R).
- In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted. In such cases, or if a patient declines intravenous treatment, oral chlorambucil is recommended as first choice, followed by oral fludarabine monotherapy as an alternative treatment. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage.
- Patients whose CLL possesses del(17p) usually do not respond to standard chemotherapy options for CLL. In such cases, alemtuzumab, early use of allogeneic stem cell transplantation or clinical trials including novel agents should be considered as reasonable options.

#### Second-Line Treatment Options:

- In fit patients, FCR is an effective regimen for rituximab naïve patients. Re-treatment with FCR is a reasonable treatment option for patients experiencing a long remission (more than two years) after initial FCR treatment.

53. Robak T, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III **REACH** trial. Blood ASH Annual Meeting Abstract 2008;112(11):Abstract LBA-1.

- The combination of fludarabine and low-dose alemtuzumab (FluCam) is a safe and effective therapy for relapsed/refractory CLL and has been demonstrated to improve PFS and OS compared to monotherapy with fludarabine.

54. Elter T, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011 Dec;12(13):1204-1213

- In frail patients, fludarabine or chlorambucil are reasonable second-line treatment options. If the initial remission is greater than 1 year, re-treatment with the initial chemotherapy agent is recommended. If the initial remission is shorter than 1 year, treatment with a different second-line agent is indicated.

26. Rai KR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic

	<p>leukemia. N Engl J Med 2000 Dec 14;343(24):1750-1757</p> <p>27. Eichhorst BF, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009 Oct 15;114(16):3382-3391</p> <p>28. Keating MJ, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005 Jun 20;23(18):4079-4088</p> <p>29. Keating MJ, et al. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. Blood 1989 Jul;74(1):19-25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allogeneic stem cell transplantation should be considered for fit patients who are younger than 65 years of age and who have not responded to therapy, have progressive disease within 1 year of fludarabine treatment or within 2 years of fludarabine-based chemoimmunotherapy, or those whose CLL possesses del(17p) and require treatment.</li> </ul> <p>13. Dreger P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007 Jan;21(1):12-17</p> <p><u>Follow-up and Supportive Care:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving FCR or FluCam. Patients treated with alemtuzumab should also be screened for CMV reactivation with weekly CMV PCR. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.</li> <li>- Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.</li> </ul> <p><u>Discussion - Assessing response to treatment</u></p> <p>... Patients experiencing treatment failure during or within six months of treatment are identified as having refractory disease. Those demonstrating PD more than six months after treatment has ended, who have previously achieved a CR or PR, are identified as having relapsed disease [4].</p> <p>4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008 Jun 15;111(12):5446-5456</p>
<p><b>Mauro FR et al., 2012 [14].</b></p> <p>SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations</p>	<p>Italian Society of Hematology (SIE), SIES Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)</p> <p>Fragestellung/Zielsetzung: By using GRADE system we updated the guidelines for management of CLL issued in 2006 from SIE, SIES and GITMO group.</p>

<p>for the management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p><b>Methodik</b></p> <p>A 3-member Advisory Council (AC) with expertise in clinical epidemiology, hematology, critical appraisal and research synthesis oversaw the process. An expert panel (EP) was selected according to the conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program</p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>Using a modified Delphi process, the list of produced statements was circulated electronically to all participants through 2 iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.</p> <p>Final adjudication of the recommendation (s) was made through the three face-to-face meetings held in Bologna, Italy. Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories: do it, probably do it, probably don't do it, don't do it, according to GRADE suggestions, and were also provided in conversational form following the comments derived from the discussion of the EP.</p> <p><b>Suchzeitraum</b></p> <p>2006 bis 3/2011</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>In areas covered by the evidence, the production of recommendations was performed according GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system.</p> <hr/> <p>Consolidation therapy (consensus-based recommendations)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The panel agreed that at present a consolidation/maintenance treatment approach in CLL patients should be undertaken only in the setting of controlled clinical trials.</li> </ul> <p><u>Evidenzbasis</u>: Only <u>one randomized controlled trial</u> tackled the key question of appropriateness of a consolidation therapy in CLL. Patients in CR or PR after fludarabine or FC first-line treatment were randomized to receive alemtuzumab or only clinical observation. The primary endpoint was the PFS. The trial was prematurely stopped after the enrolment of the first 21 patients because of a severe infection rate in the alemtuzumab group. However, the PFS at month 36 after randomization was 81.8% for patients in the alemtuzumab arm vs. 20.6% in the observation arm. On the basis of these results and data derived from a non RCT the EP deemed that at present there was no evidence that patients in CR or PR may benefit from a consolidation treatment and provided the following recommendations.</p> <p><i>Therapy of refractory or relapsed patients (evidence-based recommendations):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In patients requiring a second-line treatment, del [17p] and/or p53</li> </ul>
---	--

mutations should be checked.

- In patients with no del [17p] and/or p53 mutations and relapsed after 24 months, the same front-line therapy including rituximab can be considered.
- In patients with del [17p] and/or p53 mutations, in patients refractory or relapsed within 24 months from a fludarabine-based treatment, alemtuzumab containing regimens, or experimental treatment approaches within controlled trials should be given.
- Furthermore, in poor prognosis younger patients with adequate fitness status and no significant co-morbidities, a treatment approach including an allogeneic SCT, from either a sibling or wellmatched unrelated donor, should be offered after an appropriate cytoreductive treatment.

Evidenzbasis: Chemoimmunotherapy

Robak et al. randomized 552 patients ( $\leq 70$  years: 83% of patients) who had received one prior line of therapy. Eligible patients were required to be sensitive (55% of patients) or refractory (27% of patients) to prior alkylating agents but had to be sensitive to fludarabine (prior responses  $\geq 6$  months; 17% of patients). A prior treatment with interferon, rituximab, other monoclonal antibodies, alkylators/nucleoside analogues combinations or transplantation was not allowed. Patients treated with FCR showed a significantly higher PFS than patients treated with FC (median PFS, FCR vs. FC: 30.6 vs. 20.6 months). The CR rate was also in favour of the FCR group. The AEs rate leading to dose modification or treatment interruption were 39% for the FCR group and 51% for the FC group. The evidence was graded as strong and the EP decided that the benefit of using FCR rather than FC in patients relapsed or refractory after single agent therapy overcome the risks.

In order to analyze the effect of the prior therapy on the response to FCR, Badoux et al. explored the efficacy of FCR given to 284 patients beyond first relapse. The overall RR in patients who were previously exposed to a single agent such as rituximab, fludarabine, alkylating agents were 92%, 90%, 78%, respectively, while the response rate of patients previously exposed to fludarabine combined with an alkylating agent was 73%.

Patients refractory to fludarabine and those who had received more than three prior therapies, experienced short PFS.

Engert et al. presented at the 2010 ASH meeting the results of a multicentre randomized study including 335 relapsed or refractory patients after one prior regimen that included fludarabine in only 15% of the cases. Patients were randomized to receive fludarabine as single agent or fludarabine and alemtuzumab (FluCam) combination. Patients treated with FluCam showed a better outcome in terms of CR rate (12.5% vs. 4%) and PFS (24 vs. 18 months) with a similar infection rate.

*Front-line treatment options for patients with deletion 17p- and/or p53 mutations*

- Treatment options for patients with deletion 17p- and/or p53 mutations were separately discussed. In the study by Hillmen et al., previously

untreated patients with deletion 17p- showed a better OR rate with alemtuzumab than with chlorambucil (64 vs. 20%). In a study by Stilgenbauer et al. presented in an abstract form at the 2010 ASH meeting, 25 previously untreated patients with del [17p] showed a very high OR rate (96%) with 24% CR rate after a front-line treatment including alemtuzumab and dexamethasone. In a study by the GIMEMA group presented in an abstract form at the same meeting, fludarabine and alemtuzumab combination (FluCam) was investigated in 43 younger patients with an adverse biologic profile. The CR rate for the 9 patients with del [17p] included in this study was 46%. The available evidence about front-line treatments for CLL patients was analyzed according to the GRADE methodology, integrated by the information derived from phase II trials and by the clinical judgments of the EP and produced the following recommendations.

*Recommendations:*

- Younger CLL patients and selected older patients with a good performance status, no clinically significant co-morbidities and with no deletion 17p-and/or p53 mutations should receive FCR regimen.
- Patients not eligible for FCR regimen should be treated with a less toxic regimen in order to pursue a control of the diseases and a good quality of life, while preserving overall survival. Chlorambucil, bendamustine, fludarabine, cladribine, as single agents, fludarabine or cladribine associated with cyclophosphamide have been tested in RCTs and there is evidence of the efficacy and safety of use. The lack of RCTs, the small sample size or the poor directness of the existing evidence, do not allow to grade alternative treatment options that have demonstrated efficacy and safety such as fludarabine and rituximab schedule, modified FCR regimens (FCR lite, FCR according to Sloan Kettering), pentostatin including regimen (PCR), chlorambucil or bendamustine combined with rituximab.
- In patients with del [17p] and/or p53 mutations and active disease the EP agreed that the use of alemtuzumab-based treatments should be preferred. In younger patients with del [17p] and/or p53 mutations, adequate fitness status and no significant co-morbidities, the strategy approach should include an allogeneic SCT.

*Clinical questions and strength and direction of the recommendations formulated by the panel using GRADE system on the issue of first-line therapy:*

Clinical question	Recommendation
1. Should fludarabine monotherapy or fludarabine plus cyclophosphamide combination therapy be preferred to chlorambucil monotherapy in first- line therapy for previously untreated CLL patients?	Use it, weak positive
2. Should bendamustine be preferred to chlorambucil in first-line therapy for previously untreated CLL patients?	Use it, weak positive

3. Should alemtuzumab monotherapy be preferred to chlorambucil in first-line therapy for previously untreated CLL patients?	Probably don't use it, weak negative.
4. Should fludarabine-cyclophosphamide combination be preferred to fludarabine monotherapy in first- line therapy for previously untreated CLL patients?	Probably use it, weak positive
5. Should cladribine-cyclophosphamide combination therapy be preferred to cladribine monotherapy in first- line therapy for previously untreated CLL patients?	Probably don't use it, weak negative.
6. Should cladribine-cyclophosphamide combination therapy be preferred to fludarabine-cyclophosphamide therapy in first- line therapy for previously untreated CLL patients?	No recommendation
7. Should Rituximab be added to FC in first- line therapy for previously untreated CLL patients?	Use it, strong positive

*Clinical questions and strength and direction of the recommendations formulated by the panel using GRADE system on the issue of second-line therapy:*

Clinical question	Recommendation
1. Should R-FC be preferred to FC in previously treated CLL patients?	Use it, weak positive
2. Should oblimersen plus fludarabine and cyclophosphamide be preferred to fludarabine and cyclophosphamide in previously treated CLL patients?	Probably don't use it, weak negative
3. Is allo-SCT better than conventional therapy in previously treated CLL patients	No recommendations
4. Should alemtuzumab be preferred to fludarabine-based treatments in refractory patients, patients with early relapse, patients with del [17p] and/or p53 mutations?	Use it, weak positive



## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE 2010 [16].</b> Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab (TA 202)</p>	<p><b>Ergebnis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofatumumab is not recommended for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine and alemtuzumab.</li> <li>• People currently receiving ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine and alemtuzumab should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</li> </ul> <p><b>Datenbasis:</b> The manufacturer's submission compared ofatumumab with best supportive care. The main source of evidence on clinical effectiveness was the Hx-CD20-406 study. This was a prospective uncontrolled trial that included 154 patients with chronic lymphocytic leukaemia, all of whom received ofatumumab, and 59 of whom had disease that was refractory to both fludarabine and alemtuzumab (that is, double-refractory chronic lymphocytic leukaemia). It also included 79 patients with chronic lymphocytic leukaemia that was refractory to fludarabine but for whom alemtuzumab was unsuitable because of bulky disease, and 16 patients who were not classified into either of these two groups. The evidence reported in the manufacturer's submission and considered in the appraisal was from the group of patients with double-refractory chronic lymphocytic leukaemia (that is, 59 patients from the total of 154 treated patients).</p> <p><b>Weitere Quellen:</b> The Appraisal Committee reviewed the data available on the clinical and cost effectiveness of ofatumumab, having considered evidence on the nature of chronic lymphocytic leukaemia and the value placed on the benefits of ofatumumab by people with the condition, those who represent them, and clinical specialists. It also took into account the effective use of NHS resources.</p>
<p><b>NICE, 2010 [17] .</b> Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193)</p>	<p><b>Ergebnis:</b></p> <p>1.1 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is recommended as a treatment option for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia except when the condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• is refractory to fludarabine (that is, it has not responded to fludarabine or has relapsed within 6 months of treatment) or</li> <li>• has previously been treated with rituximab, unless:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– in the context of a clinical trial, at a dose lower than the dose currently licensed for chronic lymphocytic leukaemia or</li> <li>– in the context of a clinical trial, in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide.</li> </ul> </li> </ul> <p>1.2 Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide is</p>

recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab, unless rituximab has been given as specified in section 1.1.

1.3 Rituximab in combination with chemotherapy other than fludarabine and cyclophosphamide is recommended only in the context of research for people with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia.

1.4 People with chronic lymphocytic leukaemia that is refractory to fludarabine (as defined in section 1.1), who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

1.5 People with chronic lymphocytic leukaemia that has previously been treated with rituximab other than as specified in section 1.1, who are currently receiving rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide and people who are currently receiving rituximab in combination with other chemotherapy regimens that is not in the context of research, should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

**Datenbasis:**

The manufacturer's submission compared the combination of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide with the combination of fludarabine plus cyclophosphamide. This comparison was based on the REACH trial, a phase III, multicentre, open-label, randomised controlled trial in people with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. People were enrolled if they had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, a life expectancy greater than 6 months and if they had previously received treatment with chlorambucil monotherapy with or without prednisolone, fludarabine monotherapy (or other nucleoside analogue), or an alkylator-containing combination therapy (such as cyclophosphamide plus doxorubicin, vincristine and prednisolone, or cyclophosphamide plus vincristine and prednisolone). People were excluded from the trial if they had previously received treatment with interferon, rituximab or another monoclonal antibody, or fludarabine and cyclophosphamide, either concurrently or sequentially. People were also excluded if they had chronic lymphocytic leukaemia that was refractory to fludarabine (defined as not achieving at least a partial response for a minimum duration of 6 months). A total of 552 people were randomised to receive either rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine and cyclophosphamide alone. The median age of people in the trial was 63 years and 67% were men. Most people (90%) had Binet stage B or C disease.

**Weiteres / Experteneinschätzung:**

The Appraisal Committee discussed current standard clinical management of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia.

	<p>The Committee heard from clinical specialists that the most frequently used first-line treatments are: fludarabine plus cyclophosphamide with or without rituximab; and chlorambucil for people unable to have fludarabine because they have a poor performance status. However, for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia there is no single standard treatment option. The choice of treatment depends on a number of factors, including the presence of genetic abnormalities such as del(17p) mutation, previous treatments the person has received, whether a response was achieved from previous treatments, and if so, the duration of response. Clinical specialists noted that for these reasons, they considered it important to have a range of treatment options available.</p>
<p><b>NICE, 2011 [18].</b> Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216)</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p>1.1 Oral fludarabine is recommended as second line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL) for patients who have either failed, or are intolerant of, first line chemotherapy, and who would otherwise have received combination chemotherapy of either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1.1 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP)</li> <li>1.1.2 cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone (CAP) or</li> <li>1.1.3 cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP)</li> </ul> <p>1.2 The oral formulation of fludarabine is preferred to the intravenous formulation on the basis of more favourable cost effectiveness. Intravenous fludarabine should only be used when oral fludarabine is contra-indicated.</p>
<p><b>NICE, 2015 [19].</b> Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343)</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p>1.1 Obinutuzumab, in combination with chlorambucil, is recommended as an option for adults with untreated chronic lymphocytic leukaemia who have comorbidities that make full-dose fludarabine-based therapy unsuitable for them, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustine-based therapy is not suitable and</li> <li>• the company provides obinutuzumab with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>1.2 People whose treatment with obinutuzumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2015 [20].</b> Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344)</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p>1.1 Ofatumumab in combination with chlorambucil is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the person is ineligible for fludarabine-based therapy and</li> <li>• bendamustine is not suitable and</li> <li>• the company provides ofatumumab with the discount agreed in the patient access scheme.</li> </ul> <p>1.2 People whose treatment with ofatumumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue ofatumumab until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>

<p><b>Rothschedl E et al., 2014 [23].</b>          Idelalisib (Zydelig(R)) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p><b>5 Current treatment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment options depend on patient characteristics such as age or comorbidities and tumour characteristics, regimen administered previously, duration of remission</li> <li>• relapsed disease: progressive disease after a period of six months or more after either a complete or partial remission had been achieved</li> <li>• refractory disease: no response to therapy, i.e. if they fail to achieve either a partial or complete remission with therapy, or if they develop a disease progression within six months of therapy</li> </ul> <p><u>Second and subsequent line chemotherapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fit patients: combination therapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) if patients can tolerate it or if they responded well (PFS &gt; 24 months) to first-line FCR or</li> <li>• bendamustine and rituximab (well-established, but few RCTs)</li> <li>• frail patients: For older patients or those with comorbidities who are not considered well enough for intensive cytotoxic chemotherapy (e.g. FCR), there is no recognised standard treatment. Options include chlorambucil with rituximab (in patients previously untreated with chemotherapy), bendamustine (with or without rituximab) or dose-reduced FCR. <u>Biological therapy:</u></li> <li>• Rituximab may be used in combination with chemother-apy agents.</li> <li>• Other anti-CD20 monoclonal antibodies, such as ofatu-mumab, may be considered; ofatumumab is currently be-ing used predominantly in patients who are refractory to rituximab and alemtuzumab.</li> <li>• Ibrutinib for CLL patients with 17p deletion which is as-sociated with poor responses to standard treatment of CLL (approved by the FDA for this indication in July 2014)[5].</li> <li>• Allogeneic stem-cell transplantation should be considered for fit patients with high-risk CLL and should ideal-ly be performed in the setting of a remission.</li> <li>• Alemtuzumab and methylprednisolone for patients with high-risk disease (with early relapse or TP53 deletion/mutation) when tolerated, or alemtuzumab with or without corticosteroids as an option for fitter patients who have failed other conventional therapies. However, the drug was voluntarily withdrawn by the marketing au-thorisation holder in Europe in 2012 [17].</li> </ul> <p><u>Radiotherapy: rarely used, may be indicated for patients with enlarged lymph nodes/spleen or prior to bone marrow transplant [1].</u></p> <p><b>6 Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 384 references identified by systematic literature search in 4 databases, one phase III trial [18] included in this report</li> <li>• trial compared efficacy and safety of idelalisib + rituximab to placebo + rituximab in 220 patients</li> <li>• median PFS was 5.5 months in the placebo group and was not reached by the idelalisib group</li> <li>• improved rates of OS and overall response in the idelalisib group</li> <li>• serious adverse events occurred in 40% (idelalisib group) and 35% (placebo group)</li> <li>• study terminated after the first interim analysis due to significant</li> </ul>
---	---

improved PFS

### **8 Ongoing research**

In October 2014, a search in databases [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) was conducted; the following trials were identified:

- NCT01539291 (EudraCT number: 2011-006293-72): a multicentre, 2-arm, double-blind, parallel-group extension study (phase III) aims to evaluate the effect of idelalisib on the onset, magnitude and duration of tumour control. It is a companion study for patients with CLL who participated in study GS-US-312-0116. Estimated study completion date is December 2015.
- NCT02136511 (EudraCT number: 2013-005343-82): an expanded access study (idelalisib in combination with rituximab) for previously treated patients with relapsed CLL.

Ongoing phase III trials evaluating idelalisib combination therapies:

- NCT01569295 (EudraCT number: 2011-006292-20): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the effect of idelalisib in combination with bendamustine and rituximab for previously treated CLL. Estimated study completion date is December 2017.
- NCT01659021 (EudraCT number: 2012-001236-65): this randomised, controlled phase III study evaluates the efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab in previously treated patients with CLL. Estimated study completion date is November 2016.

### **9 Commentary**

- approved by both the EMA and the FDA
- long-term data on safety and efficacy are required
- positive treatment effects also among “high risk” patients
- a variety of comparators exist; ibrutinib has been approved for the same indication recently
- for both agents: potential development of resistance?
- optimal treatment needs to be chosen individually
- feasible treatment option for patients with relapsed CLL who are ineligible for cytotoxic therapy

In conclusion, combination therapy of idelalisib and rituximab offers a new treatment option for patients with relapsed CLL who are ineligible for cyto-toxic therapy; particularly for those with genetic factors including 17p deletion, TP53 mutation or unmutated IGHV. Nevertheless, further trials are needed to evaluate efficacy and safety in the long-term use of idelalisib, as well as the important issue of potential idelalisib resistance.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am **24.07.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
#2	Chronic:ti,ab,kw or b-cell:ti,ab,kw
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw
#4	leukemia*:ti,ab,kw and leukaemia*:ti,ab,kw
#5	#2 and #3 and #4
#6	chronic:ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw
#7	#4 and #6
#8	lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma:ti,ab,kw
#9	Non-Hodgkin*:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#10	malignant:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#11	b-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#12	b-cell malignancy:ti,ab,kw
#13	CLL:ti,ab,kw
#14	small-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#15	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#16	SLL:ti,ab,kw
#17	#1 or #5 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#17 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.07.2015

#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]
#2	Search (b-cell[Title/Abstract]) OR chronic[Title/Abstract]
#3	Search (((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]
#4	Search (leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract]
#5	Search #2 AND #3 AND #4
#6	Search (chronic[Title/Abstract]) AND b-cell[Title/Abstract]
#7	Search #4 AND #6
#8	Search lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma[Title/Abstract]
#9	Search Non-Hodgkin*[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#10	Search malignant[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#11	Search b-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	Search b-cell malignancy[Title/Abstract]
#13	Search CLL[Title/Abstract]
#14	Search small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#15	Search small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#16	Search SLL[Title/Abstract]
#17	Search #1 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#19	Search #17 AND #18
#20	Search #17 AND #18 Filters: Publication date from 2010/07/01 to 2015/07/24

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.07.2015**

#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]
#2	Search (b-cell[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract])
#3	Search (((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid*[Title/Abstract] OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract])
#4	Search (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	Search #2 AND #3 AND #4
#6	Search (chronic[Title/Abstract] AND b-cell[Title/Abstract])
#7	Search #4 AND #6
#8	Search lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma[Title/Abstract]
#9	Search Non-Hodgkin*[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#10	Search malignant[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#11	Search b-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	Search b-cell malignancy[Title/Abstract]
#13	Search CLL[Title/Abstract]
#14	Search small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#15	Search small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#16	Search SLL[Title/Abstract]
#17	Search #1 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))
#19	Search "meta analysis"[Publication Type]
#20	Search "technical report"[Publication Type]
#21	Search #18 OR #19 OR #20
#22	Search #17 AND #21
#23	Search #17 AND #21 Filters: Publication date from 2010/07/01 to 2015/07/24

## Literatur:

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia (Vers. 3). Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2015; <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>, Zugriff am 24.07.2015.
2. **Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N.** Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (11): (CD008079).
3. **CLL Trialists' Collaborative Group (CLLTCG).** Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: lessons for future trials. Haematologica 2012; 97 (3): 428-36.
4. **Follows GA, Bloor A, Dearden C, Devereux S, Fox CP, Hillmen P, Kennedy B, McCarthy H, Parry-Jones N, Patten PEM, Schuh A, Walewska R.** Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. London (GBR): British Society for Haematology 2015; [http://www.bcsguidelines.com/documents/Interim\\_statement\\_CLL\\_guidelines\\_version6.pdf](http://www.bcsguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf), Zugriff am 27.07.2015.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI: Off-Label-Use (früher: Anlage 9). Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Berlin (GER): G-BA 2015; <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>, Zugriff am 24.07.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib vom 16. April 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141.pdf), Zugriff am 24.07.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib vom 19. März 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Idelalisib\\_2014-10-01-D-135\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf), Zugriff am 24.07.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab vom 5. Februar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf), Zugriff am 24.07.2015.
9. **Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ.** Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2012; 51 (4): 653-62.
10. **Hua Q, Zhu Y, Liu H.** Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis. J Chemother 2015; 1973947815Y0000000025.



11. **Keating GM.** Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010; 70 (11): 1445-76.
12. **Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Kumar A, Terasawa T, Djulbegovic B.** Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (9): 1164-70.
13. **Lepretre S, Jager U, Janssens A, Leblond V, Nikitin E, Robak T, Wendtner CM.** The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (5): 820-9.
14. **Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiattelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S.** SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012; 36 (4): 459-66.
15. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin's Lymphomas; Vers. 2.2015. Fort Washington(USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf), Zugriff am 27.07.2015.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab (TA202). London (UK): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta202/resources/guidance-ofatumumab-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-refractory-to-fludarabine-and-alemtuzumab-pdf>, Zugriff am 24.07.2015.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (TA193). London (GBR): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta193/resources/guidance-rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 27.07.2015.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). London (UK): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/guidance-bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 24.07.2015.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/guidance-obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 27.07.2015.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/guidance-ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 27.07.2015.
21. **Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, Colosia A, Njue A, Sherrill B, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Hamadani M.** Randomized controlled trials in

relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015; 15 (4): 199-207.

22. **Prca A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline, vers. 3. Stand 31. März 2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2015; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>, Zugriff am 24.07.2015.
23. **Rothschedl E, Joppi R, Poggiani C.** Idelalisib (Zydelig(R)) in addition to rituximab for the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia (HSO Nr. 49). Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA) 2014; [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1044/1/DSD\\_HSO\\_Nr.49.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1044/1/DSD_HSO_Nr.49.pdf), Zugriff am 29.07.2015.
24. **Vidal L, Gafter GA, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O.** Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (CD009045).

## Anhang:

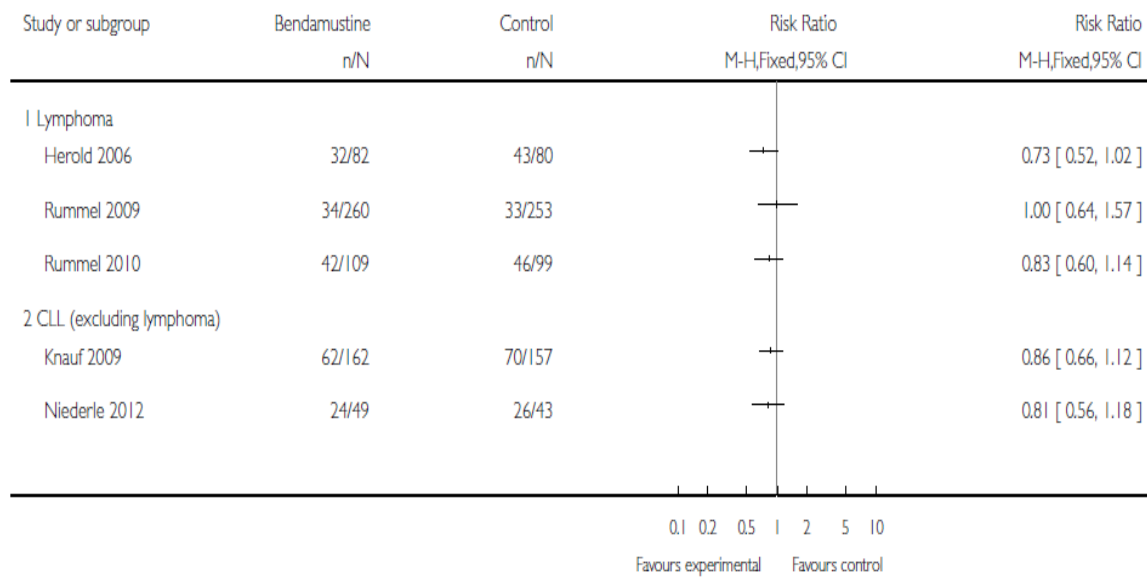
### Knauf 2009

Methods	Allocation generation: adequate Allocation concealment: adequate Blinding: no ITT: yes Number of dropouts: 0 (all patients were included in the analysis, 7 patients did not start allocated therapy) Median follow-up: 35 months (range, 1 to 68)
Participants	319 randomised adult patients Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: no Mean age: 63 years, median 63 and 66 years WHO performance status: 303/311 patients < 2, 8/311 patients = 2
Interventions	Investigational intervention: IV bendamustine 100 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 2; every 4 weeks Comparator intervention: Oral chlorambucil 0.8 mg/kg on days 1 and 15; every 4 weeks
Outcomes	Primary endpoints: Overall response rate: CR or PR Progression-free survival Secondary endpoints: Time to progression Duration of remission Overall survival Adverse events, including infection rate

Abbildung 1: aus Vidal L, et al., 2012

Methods	Allocation generation: computer generated Allocation concealment: central Blinding: no Number of dropouts: 4 not eligible/96 Median follow-up: 36 months
Participants	92 randomised adult patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia requiring treatment after 1 previous systemic regimen Type of lymphoma: CLL/SLL Stage: Binet B/C Previous treatment: 1 line (refractory or relapse) Mean age: 68 years WHO Performance status: < 3
Interventions	Investigational: bendamustine 100 mg/m <sup>2</sup> iv, day 1 + 2, q4w Comparator: fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> iv, days 1 to 5, q4w
Outcomes	(Non-inferior) progression-free survival Overall survival

Abbildung 2: aus Vidal L, et al., 2012



**Abbildung 3: aus Vidal L, et al., 2012**

**Table 4 Summary of Safety Outcomes in Studies of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia**

Reference, Trial Identifier, Study Phase	Treatment	Patients, n	Exposure: Median No. of Treatment Cycles	SAE or Death <sup>a</sup>	Grade 3/4 AEs	
					Overall, %	Specific Grade 3/4 AEs Reported in ≥ 5% of Patients
Bter et al, 2011 <sup>14</sup> NCT00086580 Phase III	Fludarabine with alemtuzumab	164	6 (Range, 1-6)	SAE, 33% Death, 6% (n = 10)	67 <sup>b</sup>	Infusion-related reaction, Grade 3: 5%
	Fludarabine	165	6 (Range, 1-6)	SAE, 25% Death, 7% (n = 12)	55 <sup>b</sup>	—
Faderl et al, 2006 <sup>15</sup> Phase II	Bortezomib	22	Range, 1-6	SAE, 27% Death, 0	50 <sup>b</sup>	Grade 3: Anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia, dyspnea, peripheral neuropathy, aphasia, confusion, disease progression, hyponatremia, inappropriate secretion of antidiuretic hormone, muscle weakness not otherwise specified, peripheral sensory neuropathy, and pitting edema: 5% each; vomiting and abdominal pain: 9% each Grade 4: upper abdominal pain: 5%; neutropenia: 9%
Hillmen et al, 2011 <sup>16</sup> Phase 2	FCM	26	Range, 1-6	SAE, 50% Death, n = 1	15.2 (Grade 3 only)/13.3 <sup>c</sup>	Grade 3 or 4 neutropenia: n = 14
	FCM with rituximab	26	Range, 1-6	SAE, 54% Death, n = 3	15.6 (Grade 3 only)/8.0 <sup>c</sup>	Grade 3 or 4 neutropenia: n = 14
O'Brien et al, 2009 <sup>17</sup> Phase 3 Five-year follow-up study	FC with oblimersen	120	4 (Range, 1-6)	SAE, NA Death, 4% (n = 5)	NA	Grade 4: neutropenia, 7% Grades 3 and 4 nonhematologic (among AEs reported in ≥20% of patients): nausea, 7.8%; fatigue, 6.1%; vomiting, 6.1%; dyspnea, 5.2%
Robak et al, 2010 <sup>18</sup> REACH Phase III	FC	272	Range, 1-6	SAE, 48% Death, 5% (n = 14)	74	Grade 3 or 4 AEs: neutropenia, 40%; febrile neutropenia, 12%; anemia, 13%; thrombocytopenia, 9%; pneumonia, 6%; pancytopenia, 5% Grade 3 or 4 hematologic toxicity during treatment (laboratory data): hemoglobin, 19%; platelets, 26%; neutrophils, 84%
	FC with rituximab	274	Range, 1-6	SAE, 50% Death, 7% (n = 19)	80	Grade 3 or 4 AEs: neutropenia, 42%; febrile neutropenia, 12%; anemia, 12%; thrombocytopenia, 11%; granulocytopenia, 7%; pneumonia, 5% Grade 3 or 4 hematologic toxicity during treatment (laboratory data): hemoglobin, 19%; platelets, 27%; neutrophils, 89%

Abbreviations: AE = adverse event; FC = fludarabine and cyclophosphamide; FCM = fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone; REACH = Rituximab in the Study of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia; SAE = serious adverse event.

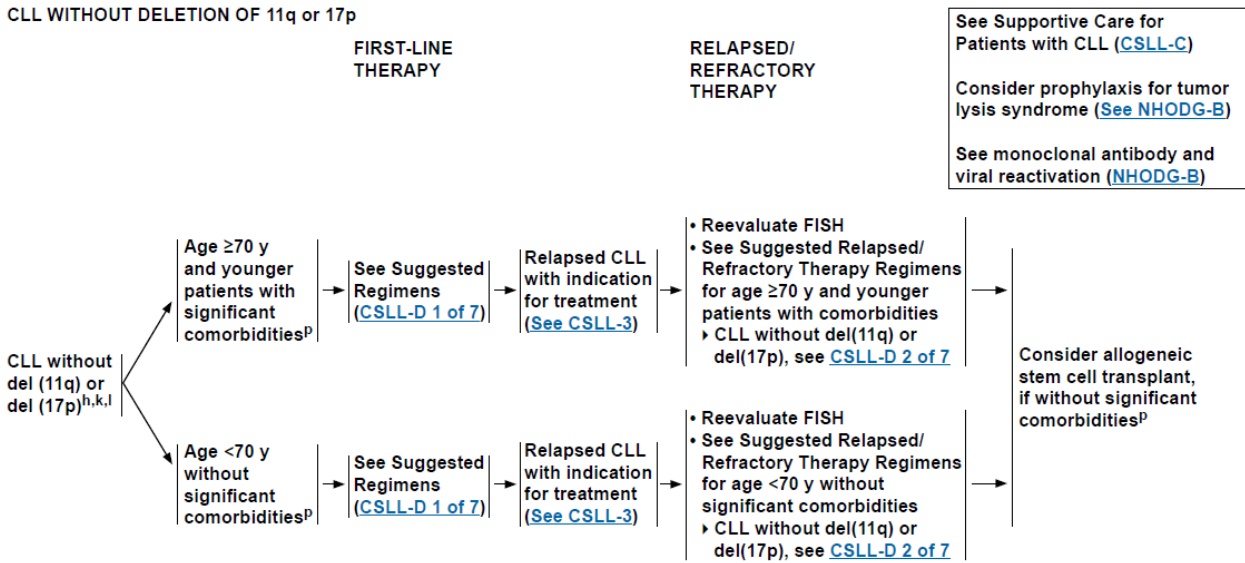
<sup>a</sup>Death at least possibly related to treatment.

<sup>b</sup>Grade ≥ 3.

<sup>c</sup>Grade 4.

**Abbildung 4: aus Police RL, et al., 2015**

CLL WITHOUT DELETION OF 11q or 17p



<sup>h</sup>See Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).

<sup>k</sup>Absolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 x 10<sup>9</sup>/L or symptoms related to leukostasis.

<sup>l</sup>Given incurability with conventional therapy, consider a clinical trial as first line of treatment.

<sup>p</sup>Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 5: aus NCCN, 2015

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
(in order of preference)

CLL without del (11q) or del (17p)

**Relapsed/Refractory therapy<sup>b</sup>**

- Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib ± rituximab<sup>h,i</sup>
  - ▶ Chemoimmunotherapy
    - ◊ Reduced-dose FCR<sup>c,e</sup>
    - ◊ Reduced-dose PCR
    - ◊ Bendamustine ± rituximab
    - ◊ High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab
    - ◊ Rituximab + chlorambucil
  - ▶ Ofatumumab
  - ▶ Obinutuzumab
  - ▶ Lenalidomide<sup>l</sup> ± rituximab
  - ▶ Alemtuzumab<sup>k</sup> ± rituximab
  - ▶ Dose-dense rituximab (category 2B)
- Age <70 y without significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib ± rituximab<sup>h,i</sup>
  - ▶ Chemoimmunotherapy
    - ◊ FCR<sup>c,e</sup>
    - ◊ PCR
    - ◊ Bendamustine ± rituximab
    - ◊ Fludarabine<sup>c,e</sup> + alemtuzumab
    - ◊ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
    - ◊ OFAR<sup>c</sup> (oxaliplatin, fludarabine,<sup>e</sup> cytarabine, rituximab)
  - ▶ Ofatumumab
  - ▶ Obinutuzumab
  - ▶ Lenalidomide<sup>l</sup> ± rituximab
  - ▶ Alemtuzumab<sup>k</sup> ± rituximab
  - ▶ HDMP + rituximab

See Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

[See Suggested Regimens for CLL with del \(17p\) \(3 of 7\)](#)

[See Suggested Regimens for CLL with del \(11q\) \(4 of 7\)](#)

<sup>a</sup>See references for regimens CSLL-D 6 of 7 and CSLL-D 7 of 7.

<sup>b</sup>See Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).

<sup>c</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully.

<sup>e</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

<sup>h</sup>See Special Considerations for Use of B-Cell Receptor Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (NHODG-E).

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

<sup>l</sup>Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

<sup>k</sup>While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

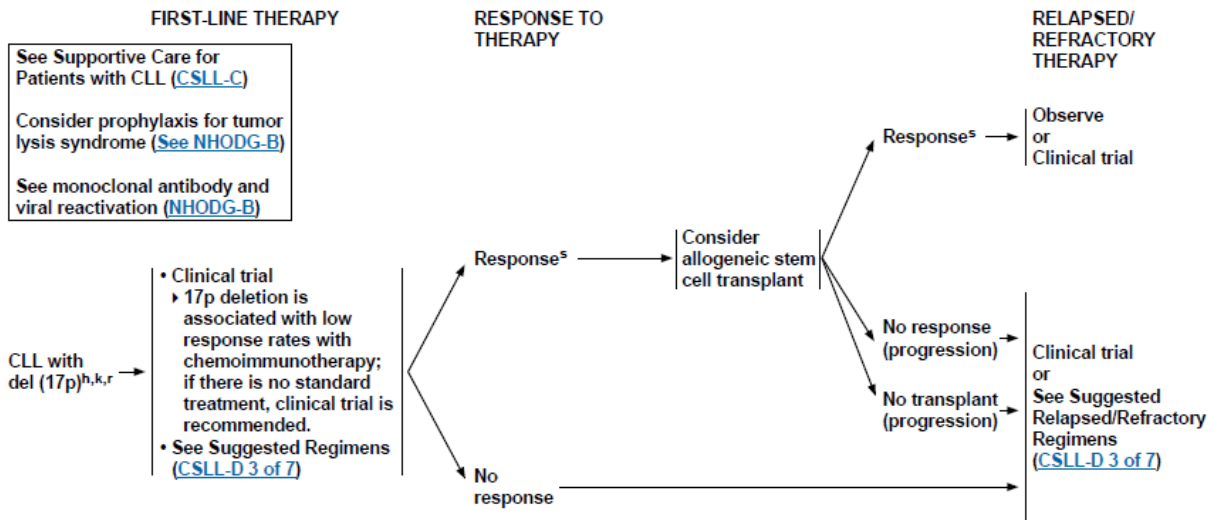
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2015, 03/03/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines<sup>®</sup> and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN<sup>®</sup>.

CSLL-D  
2 OF 7

Abbildung 6: aus NCCN, 2015

CLL WITH DELETION OF 17p



<sup>h</sup>See Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).

<sup>k</sup>Absolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above 200–300 × 10<sup>9</sup>/L or symptoms related to leukostasis.

<sup>r</sup>Patients with low positivity should be retested due to chance of false-positive results.

<sup>s</sup>See Response Criteria: CLL (CSLL-E) or SLL (NHODG-C).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 7: aus NCCN, 2015



**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
(in order of preference)

CLL with del (17p)

**First-line therapy<sup>b</sup>**

- Ibrutinib<sup>h</sup>
- HDMP + rituximab
- FCR<sup>c,e</sup>
- FR<sup>c,e</sup>
- Obinutuzumab + chlorambucil
- Alemtuzumab<sup>k</sup> ± rituximab

**Relapsed/Refractory therapy<sup>b</sup>**

- Ibrutinib<sup>h</sup>
- Idelalisib ± rituximab<sup>h,i</sup>
- HDMP ± rituximab
- Lenalidomide<sup>j</sup> ± rituximab
- Alemtuzumab<sup>k</sup> ± rituximab
- Ofatumumab<sup>l</sup>
- OFAR<sup>c,e</sup>

See Supportive Care for Patients with CLL ([CSLL-C](#))

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))

See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

[See Suggested Regimens for CLL without del \(11q\) or del \(17p\) \(1 of 7\)](#)

[See Suggested Regimens for CLL with del \(11q\) \(4 of 7\)](#)

<sup>i</sup>Indicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other co-morbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.)

<sup>j</sup>Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

<sup>k</sup>While alemtuzumab is no longer commercially available in CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

<sup>l</sup>This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm.

<sup>a</sup>See references for regimens [CSLL-D 6 of 7](#) and [CSLL-D 7 of 7](#).  
<sup>b</sup>[See Supportive Care for Patients with CLL \(CSLL-C\)](#).

<sup>c</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully.

<sup>e</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

<sup>h</sup>[See Special Considerations for Use of B-Cell Receptor Inhibitors \(Ibrutinib and Idelalisib\) \(NHODG-E\)](#).

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2015, 03/03/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines<sup>®</sup> and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-D  
3 OF 7

Abbildung 8: aus NCCN, 2015

## SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

### **Alemtuzumab**

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281.  
Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.  
Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.

### **Alemtuzumab + rituximab**

Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003;101:3413-3415.

### **Bendamustine + rituximab**

Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3550-3566.

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* 2012;30:3209-3216.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-4384.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159:87-77.

Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 19.

### **Chlorambucil + rituximab**

Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1236-1241.

Foa R, Giudice ID, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 2014;89:480-488.

### **CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)**

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-2325.

### **FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)**

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1766-1765.

Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 19.

### **Fludarabine + alemtuzumab**

Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a Phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:7024-7031.

Elter T, Gersheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1204-1213.

### **Fludarabine + rituximab**

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:8-14.

### **HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab**

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

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

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

[Continued on next page](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2015, 03/03/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

CSLL-D  
6 OF 7

Abbildung 9: aus NCCN, 2015: Suggested Treatment Regimens References (Teil 1)

## SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

### Ibrutinib

Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.  
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.  
O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(15\_suppl):Abstract 7014

### Idelalisib

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.  
Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.

### Lenalidomide

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.  
Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.  
Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

### Obinutuzumab

Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ, et al. Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4708g) trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(15\_suppl):Abstract 7083.  
Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

### Obinutuzumab + chlorambucil

Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.

### Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.  
Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.

### Ofatumumab + chlorambucil

Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911) [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract 528.

### OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab)

Tsimberidou AM, Wierda WG, Flunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203.  
Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:568-574.

### PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)

Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1575-1581.  
Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2015, 03/03/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

CSLL-D  
7 OF 7

Abbildung 10: aus NCCN, 2015: Suggested Treatment Regimens References (Teil 2)

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-02-01-D-212 Ibrutinib**

Stand: September 2014

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

### Ibrutinib [zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms]

#### 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 Tabelle „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
- Strahlentherapie
- Autologe Stammzelltransplantation

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

- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 3. Dezember 2013):
  - o Off-Label-Indikation für Fludarabin: Kombinationstherapie bei niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe
- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pixantron vom 16. Mai 2013
  - o Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen vom 21. Oktober 2011

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®	Anwendungsgebiet laut Dossier: IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Temsirolimus L01XE09 Torisel®	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1). (FI Torisel®, 11-2012)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen (FI ARA-cell®, 04-2012)
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Doxorubicin Accord, 05-2013)
Trofosamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (FI Ixoten®, 07-2013)
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin 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 (FI Vinblastinsulfat Teva®, 10-2011)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva® wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (FI Vincristinsulfat-Teva®, 09-2011)
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. (FI Levact®, 12-2010)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie. (FI Leukeran®, 04-2012)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan 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 vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison) (FI Endoxan®, 09-2013)
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Als Bestandteil von Chemotherapieprogrammen der zweiten Linie in der Therapie des Brustkrebses (Mammakarzinom), der Hauttumoren (maligne Melanome), der Tumoren der lymphatischen Organe (Non-Hodgkin-Lymphome und Tumoren des Verdauungstraktes (gastro-intestinale Karzinome). (FI Cecenu®, 09-2012)
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström (FI Dermosolon®, 09-2009)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome, Chronisch lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström (FI Cutason®, 02-2013)
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren. (FI Pixuvri®, 05-2012)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

### Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): Ibrutinib</a> .....	5
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	5
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	5
<a href="#">IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</a> .....	8
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	8
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	8
<a href="#">Leitlinien</a> .....	11
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	21
<a href="#">Primärstudien</a> .....	23
<a href="#">Literatur:</a> .....	29
<a href="#">Anhang:</a> .....	30

### **Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): Ibrutinib**

Anwendungsgebiet: indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:  
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in



folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 887 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CHOP	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CHOP-R	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone
CoI	Conflicts of Interest
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FCM-R	Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone
FL	follicular lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
HR	Hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHL	Non-hodgkin lymphoma
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RR	Risk ratio
SCT	Stem Cell Transplantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
CRD	Centre for Reviews and Dissemination (York)
REM	Random effects model
SR	Systematic review
hyper-CVAD	hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Für die Fragestellung wurden keine IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse identifiziert.

## Cochrane Reviews

Für die Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<b>Njue A, et al. 2014 [1]</b> <b>Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review</b>	<b>1. Fragestellung</b> We therefore undertook to systematically evaluate published information on the efficacy and safety of treatments used in patients with relapsed/refractory Mantle cell lymphoma (R/R MCL).
	<b>2. Methodik</b>  Population: patients with R/R MCL, 18 years or older, ineligible to receive high-dose chemotherapy with/or stem cell transplant (autologous or allogeneic) Intervention: chemotherapy Komparator: not previously stated Endpunkt: not previously stated  Suchzeitraum: from January 1, 1997, to August 2, 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 59 MCL studies, 6 comparative, 5 RCTs/291 (two published in abstract form)  Qualitätsbewertung der Studien: based on guidance in the NICE "Single Technology Appraisal specification for manufacturer/sponsor submission of evidence 2009", adapted from the CRD guidance for undertaking reviews in health care, parameters: randomization, masking of patients and clinicians, concealment of treatment allocation, similarities between treatment groups at baseline, documentation of dropouts, intent-to-treat (ITT) analysis
	<b>3. Ergebnisdarstellung (siehe auch Abbildung 1 im Anhang dieser Synopse)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• only 5 of the 59 MCL studies RCTs, no treatment appeared in more than 1 study → meta-analysis not feasible</li><li>• only phase III studies with medications approved for Germany</li></ul>

reported here  
Forstpointer R, et al. 2004:

- FCM-R regimen significantly prolonged survival: median OS not reached vs. FCM = 11 months ( $p = 0,0042$ ); median follow-up, 18 months)

Hess G, et al. 2009 und NCT00117598 (OPTIMAL):

- led to approval of temsirolimus by the EMA
- approved dose of temsirolimus is 175/75 mg
- ORR in temsirolimus 175/75 mg group significantly greater than in investigator's choice group (22.2% vs. 1.9%;  $p = 0,0019$ ), but 175/25 mg group was not (5.6%;  $p = 0,6179$ )
- PFS significantly longer in temsirolimus 175/75 mg or temsirolimus 175/25 mg than in investigator's choice of therapy (median 4,8 months; 3,7 months; 1,8 months, respectively;  $p < 0,0001$  for both temsirolimus groups vs. investigator's choice therapy)
- study was not powered to detect a difference between groups in OS
- median durations of response (3,6 months with temsirolimus 175/25 mg; 7,1 months with temsirolimus 175/75 mg)

comparing across comparative studies

- PFS of temsirolimus 175/75 mg monotherapy appeared to be less than the PFS reported for R-FCM combination regimen

Hematologic Toxicities: Comparative and Noncomparative Studies

- Grade 3/4 hematologic adverse events reported in  $\geq 10\%$  of patients
- incidence of Grade 3/4 thrombocytopenia significantly greater in temsirolimus 175/75 mg group than in the investigator's choice group ( $p = 0,020$ )
- incidence of Grade 3/4 leukopenia significantly greater in the investigator's choice group ( $p = 0,014$ )
- main Grade 3/4 hematologic events among noncomparative studies: thrombocytopenia, neutropenia
- thrombocytopenia reported in all studies

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The small number of RCTs in R/R MCL precludes identifying an optimal treatment. Small sample sizes, infrequent reporting of OS and PFS, and limited information on patient characteristics made a comparison of results difficult. High-quality comparative studies of novel therapies that have the potential to demonstrate OS advantages in R/R MCL are needed.

#### 5. Hinweise durch FB Med

- *work supported by Sanofi*
- *Disclosure: authors are employees of RTI Health Solutions*

	<p><i>and provided consulting services to Sanofi, are/were employees of Sanofi, provided consulting services to Sanofi and are supported by a Career Development Award from the Lymphoma Research Foundation</i></p>
<p><b>Gao G, et al. 2010 [2]</b> <b>A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma</b></p>	<p>1. Fragestellung We performed this study to ... investigate the effects and toxicities of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients older than 18 years, histologically proven B-cell non-Hodgkin's lymphoma, regardless of stage of disease and previous therapy received Intervention: R-chemo Komparator: same chemotherapy alone Endpunkt: overall survival, secondary (progression free survival, event-free survival, time to treatment failure, time to progression, adverse events)</p> <p>Suchzeitraum: 1966 - 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/4 996</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: using the Jadad composite scale with internal validity parameters: randomization, masking of patients and clinicians, concealment of allocation, documentation of dropouts and withdrawals, intent-to-treat analysis</p> <p>Heterogenität: tested, p-value less than 0,1 defined as heterogenous, than REM applied, sensitivity analyses performed</p> <p>Publication bias: funnel plot generated or a linear regression test performed</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Eine von 12 Studien untersuchte Effekte bei Menschen mit R/R MCL: Forstpointer R, et al. 2004 (siehe auch Extraktion aus Njue A, et al. 2014).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jadad score: 3 (of 5) points – ITT analysis performed, adequate allocation concealment, 13 % dropouts,</li> <li>• clinical stage III/IV</li> </ul> <p>Zwei von 12 Studien untersuchten Effekte in der Erstlinie bei Menschen mit MCL: Herold M, et al. 2004; Lenz G, et al. 2005.</p> <p>OS (11 Studien, n = 4 933)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• only a trend toward improving OS in the subgroup of patients with MCL who had received R-chemo</li> <li>• n = 260, too small to yield statistical significance (RR 1,16;</li> </ul>

	<p>95 % CI 1,00 – 1,36; p = 0,06) disease control (11 Studien, n = 4 903)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• only a trend toward improving OS in the subgroup of patients only a trend toward improving disease control in the subgroup of patients with MCL who had received R-chemo</li> <li>• n = 212, too small to yield statistical significance (RR 1,82; 95 % CI 0,99 – 3,34; p = 0,05)</li> </ul> <p>adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• not uniformly described</li> <li>• most often reported grade 3 and 4 adverse events were hematologic toxicity (i.e., leukocytopenia, thrombocytopenia, or granulocytopenia), fever, and infection</li> <li>• fever or leukocytopenia statistically significantly higher in R-chemo than in chemotherapy alone: OR 4,18; 95 % CI 1,55 – 11,28; p &lt; 0,001 and OR 1,32; 95 % CI 1,10 – 1,58; p = 0,003, respectively)</li> <li>• no difference with respect to the risk of treat-related deaths</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is a clear need for more prospective randomized trials for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. ... R-chemo is superior to chemotherapy alone in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, especially for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• work supported by Scientific Research Foundation of Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China</li> <li>• The authors indicated no potential conflicts of interest.</li> </ul>
--	--

### Leitlinien

<p><b>Kouroukis T, et al. 2012 [3]</b> <b>Cancer Care Ontario (CCO)</b></p> <p>Stem Cell Transplantation in Lymphoma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the role of stem cell transplantation in the treatment of the various lymphomas?</p> <hr/> <p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur (update von 2009), informaler Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: 2006 through February (week three) 2011</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der eingeschlossener Übersichtsarbeiten mit AMSTAR</li> <li>• Bewertung eingeschlossener Leitlinien mit AGREE 2</li> <li>• Bewertung eingeschlossener RCTs nach Randomisierung, Verblindung, Berechnung von Power und Stichprobengröße,</li> </ul>
--	---

	<p>Dauer der Beobachtung, Bericht statistischer Analysemethoden, Bericht und Diskussion der Studienabbrüche, Bericht der finanziellen Untrestützung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCO Stem Cell Transplant Steering Committee provided feedback and helped to draft report</li> </ul> <p>LoE: „we do not routinely use quality grading or rating systems to evaluate the quality of studies”, “overall quality of the evidence is evaluated in a more narrative fashion to present the reader with the information necessary for judging the quality of the included studies“</p> <p>GoR: „justification for each recommendation and the degree to which it is based on the evidence directly versus the opinion and consensus of the Working Group must be explicitly stated in the recommendation itself”</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contributing authors disclosed any potential conflicts of interest.</li> <li>• The PEBC is editorially independent of the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care.</li> <li>• berücksichtigte Quellen sind schwache Evidenz</li> <li>• CLL nicht Inhalt der LL</li> </ul>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Mantle Cell Lymphoma (MCL)</b></p> <p><i>Recommendation:</i> Autologous stem cell transplantation is recommended for patients with MCL in first remission.</p> <p><i>Evidence:</i> This Recommendation was modified slightly from the 2009 Recommendation Report (5) that stated that autologous stem cell transplantation was an option for eligible patients only. This change was made based on Expert Panel consensus and in consideration of a paper on the topic published by Dreyling et al (9) (see Discussion section).</p> <p><i>Recommendation:</i> Select patients with MCL in first or second remission may be considered for allogeneic transplant. Autologous transplantation is also an option for chemo-sensitive patients with MCL in second remission.</p> <p><i>Evidence:</i> This Recommendation was brought forward from the 2009 Recommendation Report (5) and modified slightly to include allogeneic transplant for select patients in first remission based on consensus from the Expert Panel.</p> <p><i>Discussion:</i> The recommendation for autologous stem cell transplant for MCL at the time of first remission was strengthened from being an option to being recommended. This was based on two abstracts reports with longer follow-up than the original trial publication (9). Both abstracts suggest an overall survival benefit for MCL patients who received high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant following induction with CHOP-R type chemotherapy. It was also believed that in select patients with MCL with high-risk features, allogeneic transplantation in first remission might be considered on a case-by-case basis.</p> <p>5. Imrie K, Rumble RB, Crump M. Stem Cell Transplantation in Adults. Toronto: Cancer Care Ontario; 2009 [cited 2011 March 28, 2011]; Available from: <a href="http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=35448">http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=35448</a>.</p> <p>9. Dreyling MH, Hoster E, Van Hoof A, Metzner B, Gisselbrecht C, Pfreundschuh M, et al. Early Consolidation with Myeloablative Radiochemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission in Mantle Cell Lymphoma: Long Term Follow up of a Randomized Trial of the. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):769.</p>

<p><b>MacEachern J, et al. 2013 [4]</b></p> <p><b>Cancer Care Ontario (CCO)</b></p>	<p>Fragestellung</p> <p>1. What are the relative efficacy and other benefits of fludarabine compared with alternative options when treating patients with advanced-stage follicular and other low grade lymphoma and Waldenstrom's Macroglobulinemia? Outcomes of interest include overall survival, progression-free survival, quality of life, and economic evaluations.</p> <p>2. What are the toxicities of fludarabine?</p>
<p>Treatment with Fludarabine for Patients with follicular and other low grade non-Hodgkin's Lymphoma and Waldenstrom's Macroglobulinemia</p>	<p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur (update von 2001), informaler Konsensusprozess, External Review by Ontario Clinicians</p> <p>Suchzeitraum (letzte Aktualisierung): January 2000 to December 31, 2012</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualität der eingeschlossenen Studien beschrieben</li> </ul> <p>LoE: „we do not routinely use quality grading or rating systems to evaluate the quality of studies”, “overall quality of the evidence is evaluated in a more narrative fashion to present the reader with the information necessary for judging the quality of the included studies“</p> <p>GoR: „justification for each recommendation and the degree to which it is based on the evidence directly versus the opinion and consensus of the Working Group must be explicitly stated in the recommendation itself“</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gruppe ( Hematology Disease Site Group) hält eine Aktualisierung der Empfehlungen von 2001 aufgrund der neuen Literatur für nicht notwendig (siehe unten).</li> <li>• Members of the Hematology DSG disclosed potential conflict of interest information.</li> <li>• The PGI is editorially independent of Cancer Care Ontario and the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care.</li> </ul>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Recommendations</b></p> <p><u>Previously Treated Patients with Stage III-IV Low Grade Lymphoma</u></p> <p>Fludarabine is an acceptable option for patients requiring treatment following disease progression after first-line therapy. Other therapies such as chlorambucil with or without prednisone; cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; or rituximab may be appropriate alternatives. Choice of treatment should be determined by patient preferences, clinical judgement, and drug availability and should take into account factors such as the route of administration, the risk of infection, and outcomes of</p>



interest.

#### **IV.RESULTS**

Klasa et al reported in abstract form (6) preliminary results of a randomized trial comparing fludarabine with CVP in 91 patients with low grade lymphoma who had previously received one to four treatment regimens. Patients were required to have had a response to all previous treatment courses; the dose of cyclophosphamide in patients allocated to CVP was 750 mg/m<sup>2</sup> given intravenously. Patients receiving fludarabine had a superior two-year progression-free survival (32% vs. 14%; p=0.028). The trial also assessed the time interval to requiring subsequent therapy (two-year treatment-free survival) and found this time was longer in the fludarabine group (41% vs. 20%; p=0.034). No difference in two-year survival was detected (70% vs. 75%; p=0.738). Patients receiving CVP experienced more nausea, vomiting, neurotoxicity, and alopecia. Patients receiving fludarabine experienced more infections; there were three treatment-related deaths in the fludarabine group but none attributed to treatment toxicity in patients receiving CVP. Quality-of-life outcomes assessed in this study were reported in a separate abstract (11), with superior social function observed in patients receiving fludarabine; no difference in other domains was detected. The authors attributed the improvement in social function to the lower incidence of nausea, vomiting, and alopecia in patients receiving fludarabine.

#### **V. INTERPRETIVE SUMMARY**

One RCT compared fludarabine to a well-described standard therapy in a sufficient number of patients to assess progression-free survival and toxicity and to estimate overall survival (6).

The trial comparing fludarabine with CVP in previously treated patients (6) demonstrated superior progression-free and treatment-free survival in patients receiving fludarabine. No survival difference was detected. A quality-of-life assessment detected superior social function with no differences in other quality-of-life domains (11). These results were considered to be sufficient to recommend fludarabine as an acceptable treatment option for these patients. More complete reporting of results in article form, including a description of the baseline features of the patients, may allow for a better assessment of the time point at which fludarabine should be considered the preferred treatment option.

6. Klasa R, Meyer R, Shustik C, Sawka C, Smith A, Grenier JF, et al. Fludarabine versus CVP in previously treated patients with progressive low grade non-Hodgkin's lymphomas (Ig-NHL) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;9a. Abstract 28.

11. Bérubé S, Meyer RM, Klasa R, Shustik C. Quality of life of patients with low grade non-Hodgkin's lymphoma treated with fludarabine or cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Proceedings of First Int. Soc. For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 1999.

**Literature Search and New Evidence** (siehe auch Tabelle 1 im Anhang dieser Synopse)

	<p>4. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. <i>Blood</i>. 2004;104(10):3064-71.</p> <p>15. Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Bock H, Hanel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). <i>ASCO Meeting Abstracts</i>. 2006;24(18_suppl):7502.</p> <p>16. Dreyling MH, Forstpointner R, Ludwig W-D, Gramatzki M, Boeck H-P, Haenel M, et al. Combined immuno-chemotherapy (R-FCM) results in superior remission rates and overall survival in recurrent follicular and mantle cell lymphoma: Follow-up of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). <i>ASCO Meeting Abstracts</i>. 2005;23(16_suppl):6528.</p> <p>29. Rummel MJ, Kaiser U, Balsler C, Stauch MB, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas - Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i>. 2010;116(21):856. – Conclusions of the authos: These data confirm the efficacy of bendamustine plus rituximab in patiens with relapsed FL, indolent or mantle cell lymphomas, and, in this setting, demonstrate a superior PFS benefit for this regimen in comparison with fludarabine plus rituximab. (siehe <a href="https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper26917.html">https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper26917.html</a>)</p> <p><b>Impact on Guidelines and Its Recommendations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The new data supports existing recommendations</li> </ul>
<p><b>Caballero D, et al. 2013 [5]</b></p> <p><b>GEL/TAMO Spanish Cooperative Group</b></p> <p>Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In view of this situation, the Spanish Group of Lymphomas/Autologous Bone Marrow Transplantation has conducted a series of reviews on different aspects of MCL, namely its diagnosis, prognosis, first-line and salvage treatment (both in young and elderly patients), new targeted therapies, and detection of minimal residual disease.</p> <hr/> <p>Methodik: evidenzbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur</p> <p>Suchzeitraum (letzte Aktualisierung): bis Januar 2011</p>

<p>patients with mantle cell lymphoma</p>	<p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsensusprozesse nicht beschrieben</li> <li>• Zusammensetzung der LL-Gruppe nicht beschrieben</li> </ul> <p>LoE/GoR: levels of evidence and grades of recommendation assigned to each recommendation given according to the definitions established by the US Preventive Services Task Force (siehe Abbildung 2 im Anhang dieser Synopse)</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Information zu “Col” und “funding” liegen nicht vor</i></li> </ul>												
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Salvage therapy for young patients with MCL</b></p> <table border="1" data-bbox="435 707 1401 1178"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 707 1241 763">Recommendation</th> <th data-bbox="1241 707 1318 763">LoE</th> <th data-bbox="1318 707 1401 763">GoR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 763 1241 943">None of the available conventional chemotherapy regimens has been proven to be more beneficial than any other. Therefore, we cannot recommend any particular regimen for young patients with relapsed MCL.</td> <td data-bbox="1241 763 1318 943">II-1</td> <td data-bbox="1318 763 1401 943">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 943 1241 1043">Autologous SCT is, in general, not recommended as salvage treatment in young patients with relapsed MCL.</td> <td data-bbox="1241 943 1318 1043">II-2</td> <td data-bbox="1318 943 1401 1043">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1043 1241 1178">Young patients with donor availability and chemosensitive disease should be treated with nonablative or reduced intensity allogeneic SCT after the first relapse.</td> <td data-bbox="1241 1043 1318 1178">II-3</td> <td data-bbox="1318 1043 1401 1178">B</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Freitext:</u></p> <p>Randomized, phase III data are available only from two trials by Forstpointner et al. [63, 91], in which the addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (RFCM) was compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular lymphoma or MCL.</p> <p>63. Forstpointner R, et al (2004) The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. <i>Blood</i> 104(10):3064–3071</p> <p>91. Forstpointner R, et al (2006) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). <i>Blood</i> 108(13):4003–4008</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• results of first trial showed that compared to FCM alone, R-FCM increased number of CR (0 vs. 29 %, respectively)</li> <li>• improved, though not significantly, the ORR (46 vs. 58 %; <math>p=0.282</math>) in 48 patients with relapsed MCL</li> <li>• no significant differences observed regarding PFS (<math>p=0.388</math>)</li> <li>• median OS significantly higher in patients treated with R-FCM</li> </ul>	Recommendation	LoE	GoR	None of the available conventional chemotherapy regimens has been proven to be more beneficial than any other. Therefore, we cannot recommend any particular regimen for young patients with relapsed MCL.	II-1	B	Autologous SCT is, in general, not recommended as salvage treatment in young patients with relapsed MCL.	II-2	C	Young patients with donor availability and chemosensitive disease should be treated with nonablative or reduced intensity allogeneic SCT after the first relapse.	II-3	B
Recommendation	LoE	GoR											
None of the available conventional chemotherapy regimens has been proven to be more beneficial than any other. Therefore, we cannot recommend any particular regimen for young patients with relapsed MCL.	II-1	B											
Autologous SCT is, in general, not recommended as salvage treatment in young patients with relapsed MCL.	II-2	C											
Young patients with donor availability and chemosensitive disease should be treated with nonablative or reduced intensity allogeneic SCT after the first relapse.	II-3	B											

compared to FCM alone (not reached vs. 11 months; p=0.004)

- randomization stopped at 147 patients because of significant advantage of R-FCM over FCM observed in overall study population, and all patients enrolled subsequently received R-FCM

Finally, a phase III study compared bendamustine plus rituximab vs. fludarabine plus rituximab in patients with relapsed/refractory follicular, indolent, or MCL [99].

99. Rummel MJ, et al. (2010) Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas. Final results of the Randomized Phase III Study NHL 2–2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood 116 (21 ASH Annual Meeting Abstracts):856

- results confirmed efficacy of combination of bendamustine plus rituximab over fludarabine plus rituximab, producing a significantly better PFS (30 vs. 11 months; p<0.001), ORR (83.5 vs. 52.5 %; p<0.001), and a higher CR rate (38.5 vs. 16.2 %; p<0.001)

**Salvage therapy for elderly patients with MCL**

Recommendation	LoE	GoR
The combinations PDG or DG, RGemOx, GMR, R-B and R-BAD could be considered treatment options in patients with refractory or relapsed MCL.	II-B	B
Maintenance therapy with rituximab could be considered an option in elderly patients (or younger than 60 years but not eligible for intensive high-dose chemotherapy) with refractory or relapsed MCL.	I	A
Temsirolimus can be used as a single agent in the treatment of patients with relapsed or refractory MCL.	I	B
The combination of temsirolimus with rituximab could be a therapeutic option for patients with relapsed or refractory MCL.	II-1	B
Bortezomib could be used as a single agent in the treatment of relapsed or refractory MCL.	II-1	B
The combination of bortezomib with RCHOP or R-Hyper-CVAD, lternating with R-M/A, could be considered a therapeutic option for the first-line treatment of patients with MCL.	II-1	C

Freitext:

In an unplanned sub-analysis of a phase III trial that showed the superiority of bendamustine plus rituximab over fludarabine plus rituximab in terms of PFS, ORR, and CR rate, maintenance therapy with rituximab significantly prolonged OS and PFS in a small group of patients [99].

In another study, rituximab maintenance was employed after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone [91]. In this study, rituximab increased the duration of the response and improved PFS without increasing toxicity in patients with

	<p>refractory or recurring MCL. Thus, these results appear to confirm the favorable role of rituximab in maintenance therapy.</p> <p><b>New targeted therapies for the treatment of patients with MCL</b></p> <p>Based on these encouraging results, Hess et al. conducted a multicenter phase III study, which led to the approval of temsirolimus by the EMA in patients with relapsed or refractory MCL [134].</p> <p>134. Hess G, et al (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 27(23):3822–3829</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 162 patients with relapsed or refractory MCL (median previous treatments, 3; range, 2–7; 32 % post autologous SCT)</li> <li>• randomly assigned (1:1:1) to receive one of two temsirolimus schedules (175 mg weekly for 3 weeks followed by either 75 or 25 mg weekly) or the investigator's choice monotherapy from available approved options</li> <li>• most common drugs in control arm: gemcitabine (42 %), fludarabine (27 %)</li> <li>• patients treated with temsirolimus 175/75 mg had significantly longer PFS than those treated with investigator's choice therapy (4.8 vs. 1.9 months, <math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>• those treated with temsirolimus 175/25 mg showed a trend towards longer PFS (<math>p = 0.0618</math>)</li> <li>• ORR was significantly higher in the 175/75 mg group compared with the investigator's choice group (22 vs. 2 %; <math>p = 0.0019</math>)</li> <li>• Median OS for the temsirolimus 175/75 mg group and the investigator's choice group was 12.8 and 9.7 months, respectively (<math>p = 0.3519</math>)</li> <li>• thrombocytopenia, asthenia, and diarrhea occurred with a significantly higher incidence in the temsirolimus groups than in the investigator's choice group (<math>p \leq 0.04</math>)</li> <li>• leukopenia occurred with a significantly higher incidence in the investigator's choice group (<math>p \leq 0.04</math>)</li> </ul> <p>In a later post hoc study, patients included in this randomized phase III trial were retrospectively classified as low, intermediate, or high risk using the simplified MIPI, and outcomes were re-analyzed [145].</p> <p>145. Hess G, Kang L, Moran PJ (2011) Effect of prognostic risk classification on temsirolimus efficacy and safety outcomes in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2011 (21 ASH annual meeting abstracts):2708</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temsirolimus 175/75 mg was effective across all patient risk categories, with greatest benefit observed in the low-risk group</li> </ul>
<p><b>McKay P, et al. 2012 [6]</b> <b>British Committee for Standards in</b></p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the investigation and management of patients with mantle cell lymphoma.</p>

<p><b>Heamatology (BSCH)</b></p> <p>Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma</p>	<p>Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur, guideline group: UK based medical experts and patients representatives, GRADE system used</p> <p>Suchzeitraum (letzte Aktualisierung): 1980 bis 2011</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein formaler Konsensusprozess beschrieben</li> </ul> <p>Strength of Recommendations:</p> <p>Strong (grade 1): Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.</p> <p>Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade two recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.</p> <p>Quality of Evidence</p> <p>The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.</p> <p>(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from RCTs without important limitations.</p> <p>(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from RCTs with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision - wide confidence intervals or methodological flaws - e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).</p> <p>(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>"Col" declared</li> <li>funding by British Committee for Standards in Heamatology (BSCH)</li> </ul> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Management, second-line and beyond</u></p>
---	---

Empfehlungen:

- There is no gold-standard therapy for relapsed MCL. The choice of therapy at relapse will be determined by patient age, performance status, bone marrow reserve and initial therapy. (Strong, Moderate)
- Hyper CVAD is not recommended at relapse due to high induction mortality. (Strong, Moderate)
- Rituximab may be considered for inclusion in therapy at relapse. (Strong, Moderate)
- Bortezomib may be considered for inclusion in therapy at relapse. (Strong, Moderate)
- Combination chemotherapy may be considered for inclusion in therapy at relapse. (Strong, Weak)
- Temsirolimus is licensed in Europe and is a possible option for treatment of relapsed MCL. (Weak, Moderate)
- Flavopiridol and enzastaurin are not recommended for treatment of relapsed MCL on the basis of inadequate response. (Strong, Moderate)

Freitext:

There is only one randomized study exploring the use of rituximab in combination with chemotherapy in the relapsed setting.

Forstpointner, R, et al. (2004) The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 104, 3064–3071

- evaluated use of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without antibody
- only 48 evaluable patients with MCL
- whilst no statistically significant difference in response between arms, significant survival benefit following the addition of rituximab (OS not reached vs. 11 months  $p = 0,0042$ )
- addition of mitoxantrone to FC (FCM) lead to an ORR of 46% (0% CR)
- subsequent addition of rituximab improved quality of responses; 58% ORR with 29% CR

The registration study involved a randomization between two dosing schedules of temsirolimus (175 mg/week for 3 weeks and then 75 mg or 25 mg/week) versus investigator choice single agent therapy.

Hess, G, et al. (2009a) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3822–3829.

- 162 relapsed/refractory disease patients randomized
- those treated with higher dose of temsirolimus had significantly longer PFS than the investigator choice arm and a higher objective

	<p>response rate (22% vs. 2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lower dose arm showed a trend towards longer PFS</li> <li>• median OS for the HD temsirolimus group and investigator choice arms: 12, 8 and 9, 7 months respectively</li> </ul> <p>Temsirolimus requires continuous therapy, with quick progressions reported on cessation of the drug. In spite of this, as the only drug licensed in Europe for the treatment of relapse, it is included in this guideline as a possible treatment option.</p> <p>Bendamustine is widely used in MCL.</p> <p>Rummel, MJ, et al. (2005) Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and lowgrade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 23, 3383–3389.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine with rituximab (16 patients)</li> <li>• 81% ORR</li> <li>• 31% CR</li> <li>• PFS of 20,4 months</li> </ul>
--	---

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre, 2013 [7]</b> Idelalisib for indolent non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p><b>Target group</b> Indolent non-Hodgkin's lymphoma: patients relapsed or refractory to standard treatments.</p> <p><b>Existing comparators and treatments</b> For relapsed disease, options include rituximab in combination with chemotherapy followed by rituximab maintenance therapy (unless high dose therapy is considered a suitable option). Regimens commonly used include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine in combination with rituximab,</li> <li>• cyclophosphamide, vincristine and prednisolone in combination with rituximab,</li> <li>• cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone in combination with rituximab or</li> <li>• Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR).</li> <li>• Single agent rituximab or chlorambucil with rituximab can be given to older patients in whom the above regimens are not considered appropriate.</li> </ul>
<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). 2013 [8]</b> Ibrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma</p>	<p><b>Target group</b> Mantle cell lymphoma (MCL): relapsed or refractory</p> <p><b>Existing comparators and treatments</b> For patients with relapsed MCL, there is no gold standard treatment. The following options may be considered (Quelle: McKay P, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i>. 2012;159(4):405-26):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab,</li> <li>• Bortezomib,</li> <li>• Temsirolimus,</li> <li>• Combination chemotherapy or</li> <li>• Allogeneic stem cell transplantation in younger, fit patients.</li> </ul>



	<p>Hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) is not widely used in the UK as it is considered too toxic for most patients and is not recommended by guidelines for use at relapse due to high induction mortality. Also, guidelines do not recommended the use of flavopiridol and enzastaurin for relapsed patients due to inadequate response rates.</p>
<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). 2014 [9]</b>  Obinutuzumab in combination with bendamustine for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma ? second line</p>	<p><b>Target group</b>  Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab-refractory; indolent – second line; in combination with bendamustine.</p> <p><b>Current treatment options</b>  Current UK practice for patients who are refractory to rituximab is to treat with single agent bendamustine, and if this has failed, a combination such as fludarabine and cyclophosphamide may be used if this hasn't previously been attempted. In general however, treatment options are very limited and prognosis is poor.</p>
<p><b>ECRI Institute for Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2014 [10]</b>  Healthcare Horizon Scanning System - Potential High-Impact Interventions - Priority Area 02: Cancer</p>	<p><b>Ibrutinib for Treatment of Non-Hodgkin's Lymphomas</b></p> <p><u>Key Facts:</u> B-cell non-Hodgkin's lymphomas such as chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma often respond well to first-line therapy; however, patients with these diseases frequently experience recurrence. In this situation, available therapies have limited or no efficacy. Additionally, certain molecularly defined subtypes, such as chronic lymphocytic leukemia harboring a deletion in the short arm of chromosome 17, have poor response to standard therapies. New agents to treat these conditions are highly desired. Recent research has identified the non-receptor tyrosine kinase Btk as a potential target in treating B-cell malignancies. Researchers have identified two potential roles for Btk in the biology of B-cell malignancies: (1) Btk promotes malignant B-cell proliferation and survival and (2) Btk promotes malignant B-cell homing to and retention in lymph nodes. Ibrutinib (Imbruvica™) is an oral, first-in-class inhibitor of Btk that is under study for treating a wide range of B-cell malignancies. In single-arm phase II studies in patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib demonstrated substantial activity with reported response rates between 66% and 71%. FDA granted ibrutinib breakthrough therapy designation for several indications with high unmet needs including chronic lymphocytic leukemia harboring a chromosome 17 deletion and relapsed/refractory mantle cell lymphoma. FDA approved the drug for mantle cell lymphoma in November 2013. The recommended dosage on the labeling is 560 mg taken orally once daily (four 140 mg capsules once daily). A separate new drug application has been submitted for the chronic lymphocytic leukemia indication and is under FDA review. The company stated that the list price of ibrutinib would be about \$10,900 (about \$91 per capsule) per patient, per month, or about \$130,000 per year.</p> <p><u>Key Expert Comments:</u> Overall, experts opined that a significant need exists for novel treatments for chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma and that the response rates observed in initial trials of ibrutinib indicated that it has significant potential to improve patient outcomes. Although reviewers suggested that further study was needed to confirm this early promise (particularly studies comparing ibrutinib to alternative treatments), the relatively benign side-effect profile of the drug and its potential to be used in treating several B-cell malignancies place ibrutinib at the high end of the high-impact-potential range. At the time of expert commenting, the pricing of the drug was not known.</p> <p><u>Potential for High Impact:</u> High</p>

<p><b>Geiger-Gritsch S.</b>  <b>Ludwig Boltzmann</b>  <b>Institut fuer Health</b>  <b>Technology</b>  <b>Assessment (LBIHTA),</b>  <b>2010 [11]</b>  Bendamustine  (Ribomustin/Treanda/  Levact) for indolent non-  Hodgkin's Lymphoma  (NHL), chronic  lymphocytic leukaemia  (CLL) and multiple  myeloma (Horizon  Scanning in Oncology)</p>	<p><b>6 Evidence</b>  3 phase III trials in indolent NHL: Kahl, et al. 2010 (MCL unklar, Zweitlinientherapie); Rummel, et al (ASH Meeting Abstract). 2009 (18,5 % MCL; Erstlinientherapie); Herold, et al. 2006 (siehe auch Extraktion aus Gao G, et al. 2010)</p> <p><b>9 Commentary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterogeneity of NHL and differences in treatment regimens (i.e. first- vs. second-line therapy, differing dosing regimens, differing combinations) make it difficult to conclusively judge the potential clinical benefit associated with bendamustine therapy</li> <li>• despite data indicating improvements in progression-free survival, overall response rate or overall remission rate, to date no trial has demonstrated increases in overall survival or quality of life (QoL)</li> </ul> <p>Due to current reported data, its reasonable safety profile and its low costs, bendamustine can be seen as an additional therapeutic option for some patients with indolent NHL but further trials are needed. ... the optimal dose and schedule have to be defined and toxicities (mainly grade 3/4 haematological adverse events) have to be monitored when bendamustine is used.</p>
<p><b>Ndegwa S, Spry C.</b>  <b>Canadian Agency for</b>  <b>Drugs and</b>  <b>Technologies in Health</b>  <b>(CADTH). 2010 [12]</b>  Rituximab for non-  hodgkin's lymphoma: a  review of the clinical and  cost-effectiveness and  guidelines</p>	<p><b>Research Questions</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What is the clinical effectiveness and safety of rituximab for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma?</li> </ol> <p>...</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. What are the guidelines for the use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma?</li> <li>4. What date is used for time zero in clinical trials evaluating survival following treatment for non-Hodgkin's lymphoma? Are there any guidelines for survival analysis when rituximab is used?</li> </ol> <p><b>Methods</b>  Systematic literature search between 2003 and 2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 SRs, 5 RCTs, 9 economic evaluations, 7 evidence-based guidelines</li> </ul> <p>Für MCL nur eingeschlossener SR von Gao, et al. 2009 relevant. Extraktion daraus findet sich weiter oben in dieser Synopse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dazu heist es: „Pooled results for mantle cell lymphoma, another subtype of B-cell non-Hodgkin's lymphoma, showed that improvements with rituximab in combination with chemotherapy were statistically significant for overall response when compared with chemotherapy alone.”</li> <li>• <i>Mantle cell lymphoma</i>: RR 1,22 (95 % CI 1,07 to 1,40; p = 0.004)</li> </ul>

### Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht in Auftrag gegeben.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Database of Systematic Reviews am 05.09.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Leukemia, Hairy Cell] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphoid] explode all trees
5	(waldenstrom* or waldenstroem*) and (macroglobulinemia* or macroglobulinaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	(lymphoplasmacytic or lymphoplasmacytoid or lymphoplasmocytic or lymphoplasmocytoid or lpl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	((non next hodgkin*) or nonhodgkin* or nhl or inhl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	follicular lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9	((small next lymphocytic) or sll) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10	(b-cell or chronic*) and (lymphocytic or lymphoid) and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11	chronic* and b-cell and (lymphom* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12	(well next differentiated) and lymphocytic and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
13	cll:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14	((marginal next zone) or "mucosa associated lymphoid tissue" or malt) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
15	burkitt* and (lymphom* or tumour* or leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
16	sezary* and (syndrome* or lymphom* or erythroderma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
17	(pagetoid next reticulos*) or (mycosis next fungoides) or (lymphomatoid next granulomatos*) or (lymphomatoid next papulos*) or "granulomatous slack skin" or (Woringer next Kolopp next disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
18	(b-cell or t-cell or nk-cell or (natural next killer) or (mantle next cell) or (mantle next zone) or (cleaved next cell) or (noncleaved next cell) or (large next cell) or (mixed next cell) or histiocytic or (primary next effusion) or (primary next cutaneous) or lymphoblastic or dlbcl or mcl) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
19	((hairy next cell) and (leukemia* or leukaemia*)) or (leukemic next reticuloendothelios*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
20	adult-t and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
21	(large next granular) and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

22	prolymphocytic and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
23	lymphoblastic and (leukemia* or leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
24	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 from 2009 to 2014
25	#24 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) nach SR, HTA am 06.09.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	( "Lymphoma, Non-Hodgkin/drug therapy"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/radiotherapy"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/surgery"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin/therapy"[Mesh] )
2	( "Waldenstrom Macroglobulinemia/drug therapy"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/radiotherapy"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/surgery"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/therapy"[Mesh] )
3	( "Leukemia, Hairy Cell/drug therapy"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/radiotherapy"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/surgery"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell/therapy"[Mesh] )
4	( "Leukemia, Lymphoid/drug therapy"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid/radiotherapy"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid/surgery"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid/therapy"[Mesh] )
5	((waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract])) AND ((macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract])
6	(((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
7	(((((non hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR nhl[Title/Abstract] OR inhl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
8	(follicular[Title/Abstract] AND lymphom*[Title/Abstract]
9	((small lymphocytic[Title/Abstract] OR slil[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
10	((((b cell[Title/Abstract] OR chronic*[Title/Abstract])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract])) AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
11	((chronic*[Title/Abstract] AND b cell[Title/Abstract] AND (((lymphom*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
12	((well-differentiated[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]

Suchschritt	Suchfrage
13	cll[Title/Abstract]
14	(((marginal zone[Title/Abstract] OR mucosa associated lymphoid tissue[Title/Abstract] OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
15	(burkitt*[Title/Abstract] AND (((lymphom*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
16	(sezary*[Title/Abstract] AND ((syndrome*[Title/Abstract] OR lymphom*[Title/Abstract] OR erythroderma*[Title/Abstract])
17	(((pagetoid reticulos*[Title/Abstract] OR mycosis fungoides[Title/Abstract] OR lymphomatoid granulomatos*[Title/Abstract] OR lymphomatoid papulos*[Title/Abstract] OR granulomatous slack skin[Title/Abstract] OR wronger kolopp disease*[Title/Abstract]
18	((((((((((((((((b cell[Title/Abstract] OR t cell[Title/Abstract] OR nk cell[Title/Abstract] OR natural killer[Title/Abstract] OR mantle cell[Title/Abstract] OR mantle zone[Title/Abstract] OR cleaved cell[Title/Abstract] OR noncleaved cell[Title/Abstract] OR large cell[Title/Abstract] OR mixed cell[Title/Abstract] OR histiocytic[Title/Abstract] OR primary effusion[Title/Abstract] OR primary cutaneous[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract] OR dlbcl[Title/Abstract] OR mcl[Title/Abstract]))))))) AND lymphom*[Title/Abstract]
19	(((hairy cell[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])))) OR leukemic reticuloendothelios*[Title/Abstract])
20	(adult t[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
21	(large granular[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
22	(prolymphocytic[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
23	(lymphoblastic[Title/Abstract] AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
24	((((((((((((((((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23
25	((((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract]
26	(#24) AND #25
27	(((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #26
28	(#27) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])

Suchschritt	Suchfrage
29	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
30	(#27) AND #29
31	(#28) OR #30
32	(#31) AND ("2014/02/01"[PDAT] : "2014/09/06"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 06.09.2014

Suchschritt	Suchfrage
1	lymphoma, non hodgkin[MeSH Terms]
2	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
3	leukemia, hairy cell[MeSH Terms]
4	leukemia, lymphoid[MeSH Terms]
5	Lymphoma, mantle cell[Mesh Terms]
6	((((waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract])) AND ((macroglobulinemia*[Title/Abstract] OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract]))
7	(((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract] OR lpl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
8	(((((non hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR nhl[Title/Abstract] OR inhl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
9	(follicular[Title/Abstract] AND lymphom*[Title/Abstract]
10	((((small lymphocytic[Title/Abstract] OR sll[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
11	(((((b cell[Title/Abstract] OR chronic*[Title/Abstract])) AND ((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract])) AND ((leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
12	((chronic*[Title/Abstract] AND b cell[Title/Abstract] AND (((lymphom*[Title/Abstract] OR leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
13	((well-differentiated[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND

Suchschritt	Suchfrage
	lymphom*[Title/Abstract]
14	cll[Title/Abstract]
15	(((marginal zone[Title/Abstract]) OR mucosa associated lymphoid tissue[Title/Abstract]) OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
16	(burkitt*[Title/Abstract]) AND (((lymphom*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
17	(sezary*[Title/Abstract]) AND (((syndrome*[Title/Abstract]) OR lymphom*[Title/Abstract]) OR erythroderma*[Title/Abstract])
18	(((pagetoid reticulos*[Title/Abstract]) OR mycosis fungoides[Title/Abstract]) OR lymphomatoid granulomatos*[Title/Abstract]) OR lymphomatoid papulos*[Title/Abstract]) OR granulomatous slack skin[Title/Abstract]) OR woringer kolopp disease*[Title/Abstract]
19	((((((((((((((((b cell[Title/Abstract]) OR t cell[Title/Abstract]) OR nk cell[Title/Abstract]) OR natural killer[Title/Abstract]) OR mantle cell[Title/Abstract]) OR mantle zone[Title/Abstract]) OR cleaved cell[Title/Abstract]) OR noncleaved cell[Title/Abstract]) OR large cell[Title/Abstract]) OR mixed cell[Title/Abstract]) OR histiocytic[Title/Abstract]) OR primary effusion[Title/Abstract]) OR primary cutaneous[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR dlbcl[Title/Abstract]) OR mcl[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
20	(((hairy cell[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract]))) OR leukemic reticuloendothelios*[Title/Abstract]
21	(adult [Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
22	(large granular[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
23	(prolymphocytic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
24	(lymphoblastic[Title/Abstract]) AND ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
25	(((cutaneous[Title]) OR malignant[Title])) AND lymphom*[Title]
26	((((((((((((((((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25)
27	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
28	(#27) AND #26
29	#28 Filters: Publication date from 2014/02/01 to "2014/09/09

## Literatur:

1. **Njue A, Colosia A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, Police R, Wang J, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Awan F.** Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; [Epub ahead of print].
2. **Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49 (1): 3-12.
3. **Kouroukis T, Rumble R, Kuruvilla J, Crump M, Herst J, Hamm C.** Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Recommendation Report SCT-4. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=258893>, Zugriff am 30.09.2014.
4. **MacEachern J, Chin-Yee I, Imrie K, Esmail R, Makarski J, Meyer R.** Treatment with Fludarabine for Patients with follicular and other low grade non-Hodgkin's Lymphoma and Waldenstrom's Macroglobulinemia. Evidence-based Series 6-2 (in review). Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2013 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14142>, Zugriff am 30.09.2014.
5. **Caballero D, Campo E, Lopez-Guillermo A, Martin A, Arranz-Saez R, Gine E, Lopez A, Gonzalez-Barca E, Canales MA, Gonzalez-Diaz M, Orfao A.** Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol* 2013; 92 (9): 1151-79.
6. **McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S.** Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159 (4): 405-26.
7. **NIHR Horizon Scanning Centre.** Idelalisib for indolent non-Hodgkin's lymphoma. Birmingham: NHSC, 2013
8. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Ibrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Stand: September 2013. Birmingham: NHSC, 2013 [www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2199/2482.1f175b58.UPDATEDNonconfidentialIbrutinibforrelapsedorrefractorymantlecelllymphomarevised11112013.pdf](http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2199/2482.1f175b58.UPDATEDNonconfidentialIbrutinibforrelapsedorrefractorymantlecelllymphomarevised11112013.pdf), Zugriff am 30.09.2014.
9. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Obinutuzumab in combination with bendamustine for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma ? second line. Birmingham: NHSC, 2014
10. **ECRI Institute.** AHRQ Healthcare Horizon Scanning System Potential High-Impact Interventions: Priority Area 02: Cancer. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014 (Prepared by ECRI Institute under Contract No. HSA29020100006C.)
11. **Geiger-Gritsch S.** Bendamustine (Ribomustin/Treanda/ Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma. Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2010 (DSD: Horizon Scanning in Oncology 10): <http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/#>, Zugriff am 30.09.2014.
12. **Ndegwa S, Spry C.** Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010



## Anhang:

Table 2 Comparative Studies Involving Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Efficacy Data							
Reference	Inclusion Criteria	Number of Patients With R/R MCL, Treatment	ORR, % <sup>a</sup>	Median Duration of Response, Months	Median Duration of Follow-Up, Months	Median PFS, Months	Median OS, Months
Agathocleous et al, 2010 <sup>32</sup>	Patients with recurrent and/or refractory disease <sup>b</sup>	n = 19 randomized: bortezomib with rituximab <sup>c</sup>	58% (CR, 16%; PR, 42%) <sup>d</sup>	NR	NR	NR	NR
Forstpointner et al, 2004 <sup>33</sup>	Patients with nonresponse or relapse after at least 1 preceding chemotherapy and recurrence after ASCT	n = 48 randomized: ■ FCM (n = 24) ■ R-FCM (n = 24)	■ FCM: 46% (CR, 0%; PR, 46%) ■ R-FCM: 58% (CR, 29%; PR, 29%) P = .282 for FCM versus R-FCM	NR	■ 18 (range, 1-43)	■ FCM, 4 ■ R-FCM, 8 P = .3887	■ FCM, 11 ■ R-FCM, not reached P = .0042
ClinicalTrials.gov <sup>26</sup>	Patients who had received 2 to 7 previous therapies that might include HSCT (ie, induction + consolidation + maintenance)	n = 169 randomized: ■ Temozolimus 175/75 mg (n = 57) <sup>e</sup> ■ Temozolimus 175/25 mg (n = 56) <sup>f</sup> ■ Investigator's choice therapy (n = 56) <sup>g</sup>	ORR (95% CI) ■ Temozolimus 175/75 mg, 22.2% (11.1%-33.3%) ■ Temozolimus 175/25 mg, 5.6% (0%-11.7%) ■ Investigator's choice, 1.9% (0%-5.4%) P = .0019 for temozolimus 175/75 mg versus investigator's choice P = .6179 for temozolimus 175/25 mg versus investigator's choice	■ Temozolimus 175/75 mg, 7.1 ■ Temozolimus 175/25 mg, 3.6 ■ Investigator's choice, NA (unable to calculate: only 1 patient with a response)	NR	Median (95% CI) ■ Temozolimus 175/75 mg, 4.8 (2.9-7.0) ■ Temozolimus 175/25 mg, 3.7 (3.4-6.2) ■ Investigator's choice, 1.8 (1.6-2.0) P < .0001 for temozolimus 175/75 mg versus investigator's choice P < .0001 for temozolimus 175/25 mg versus investigator's choice	Median (95% CI) ■ Temozolimus 175/75 mg, 11.1 (8.2-18.0) ■ Temozolimus 175/25 mg, 8.8 (6.4-14.5) ■ Investigator's choice, 9.5 (5.3-15.1) P = .3053 for temozolimus 175/75 mg versus investigator's choice P = .9515 for temozolimus 175/25 mg versus investigator's choice
Rule et al, 2012 <sup>29</sup>	■ MCL refractory to, or relapse or progression after, first-line chemotherapy	■ CHOP (n = 23) ■ VCHOP (n = 23)	■ CHOP, 47.8% (CR, 21.7%; PR, 26.1%) ■ VCHOP, 82.6% (CR, 34.8%; PR, 47.8%)	NR	24.2	■ CHOP, 8.2 ■ VCHOP, 15.7 P = .07	■ CHOP, 16.4 ■ VCHOP, 36.1 P = .026 Estimated hazard ratio, CHOP versus VCHOP, 0.4
Robak et al, 2006 <sup>31</sup>	Patients who had undergone treatment of at least 2 lines of chemotherapy, including 1 alkylating agent and prednisone	n = 9 treated ■ RC (n = 7) ■ RCC (n = 2)	Total (RC + RCC), 67% (CR, 22%): ■ RC, 44% (CR, 11%) ■ RCC, 22% (CR, 11%)	NR	NR	NR	NR

Abbildung 1: aus Njue A, et al. 2014



**Tabelle 1:** Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche zu McEachern, et al. 2013

Interventions	Article Name	Population (n)	Outcomes	Brief results	References
4 courses of chemotherapy with 25 mg/m <sup>2</sup> fludarabine on days 1 to 3, 200 mg/m <sup>2</sup> cyclophosphamide on days 1 to 3, and 8 mg/m <sup>2</sup> mitoxantrone on day 1 (FCM), <b>Vs.</b> 4 courses of chemotherapy with 25 mg/m <sup>2</sup> fludarabine on days 1 to 3, 200 mg/m <sup>2</sup> cyclophosphamide on days 1 to 3, and 8 mg/m <sup>2</sup> mitoxantrone on day 1 (FCM), combined with rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ; R-FCM)	The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group	n=147 Follicular lymphoma (FL) and mantle cell lymphoma (MCL)	PFS, OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-FCM arm was significantly superior concerning progression-free survival (PFS; p = .0381) and overall survival (OS; p = .0030).</li> <li>In FL PFS was significantly longer in the R-FCM arm (p = .0139) whereas in MCL a significantly longer OS was observed (p = .0042).</li> <li>There were no differences in clinically relevant side effects in both study arms.</li> </ul>	Forstpointner et al. (2004)
4 courses of chemotherapy with Fludarabine (25 mg/m <sup>2</sup> /d days 1–3), Cyclophosphamide (200 mg/m <sup>2</sup> /d days 1–3) and Mitoxantrone (8 mg/m <sup>2</sup> /d day 1) (FCM) <b>Vs.</b> 4 courses of chemotherapy with Fludarabine (25 mg/m <sup>2</sup> /d days 1–3), Cyclophosphamide (200 mg/m <sup>2</sup> /d days 1–3) and Mitoxantrone (8 mg/m <sup>2</sup> /d day 1) (FCM) ± Rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> /d day 0)	Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)	N=195 Patients with advanced stage relapsed or refractory FL and mantle cell lymphoma (MCL) were eligible	MPFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>median PFS after end of induction has not been reached in the R-maintenance arm in contrast to 17 months in patients with no further treatment (p = 0.001). This improvement was seen both in FL (n = 81; p = 0,035) and MCL (n = 47; p = 0,049)</li> </ul>	Dreyling M., et al. (2006)
Fludarabine containing regimen (FCM) was chosen for salvage therapy <b>Vs.</b> Fludarabine containing regimen (FCM) for salvage therapy followed by Rituximab maintenance	Combined immuno-chemotherapy (R-FCM) results in superior remission rates and overall survival in recurrent follicular and mantle cell lymphoma: Follow-up of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)	N=244, 122 (50%) had follicular, 95 (39%) mantle cell and 24 (10%) with other indolent lymphomas	PFS, OS, remission rates	<ul style="list-style-type: none"> <li>In 67 randomized patients with follicular lymphoma, progression-free survival (median: 3.9 vs. 1.7 years, p=0,029) and overall survival (74% at 4 years vs. median of 3.8 years, p=0,033) was significantly improved after combined immuno-chemotherapy.</li> <li>55 patients subsequently designated to the combined</li> </ul>	Dreyling M., et al. (2005)

				<p>study arm (R-FCM) confirmed the superior remission rates (36%/96%), progression-free and overall survival</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Similarly, in 50 randomized MCL patients, R-FCM achieved higher overall survival (median: 2.5 vs 0.9 years, p=0.031). The improved overall survival was</li> <li>• confirmed by 45 patients subsequently designated to combined immunotherapy</li> </ul>	
<p>Rituximab 375 mg/m2 (day 1) plus bendamustine 90 mg/m2 (days 1+2)  <b>Vs.</b>  Rituximab 375 mg/m2 (day 1) plus fludarabine 25 mg/m2 (days 1–3) q 28 days for a maximum of 6 cycles.  Prophylactic use of antibiotics or granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was not generally recommended; however in cases of severe granulocytopenia, G-CSF use was permitted.  The protocol was amended in 2006 to allow rituximab maintenance therapy (rituximab 375 mg/m2 q 3 months for up to 2 years) in both arms, following regulatory approvals in this setting.</p>	<p>Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas - Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany)</p>	<p>n=219  pts with relapsed FL, indolent or MCL in need of treatment  Most pts had stage IV (71.6% B-R; 60.6% F-R) or stage III disease (21.1% B-R and 25.3% F-R, respectively)</p>	<p>PFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median PFS was significantly prolonged with B-R compared with F-R (30 vs 11 months; hazard ratio [HR] 0.51, 95 % confidence interval [CI] 0.34–0.67; p&lt;0.0001)</li> </ul>	<p>Rummel M.J., et al. (2010)</p>
<b>ONGOING CLINICAL TRIALS</b>					
<b>Intervention</b>	<b>Official title</b>	<b>Status</b>	<b>Protocol ID</b>	<b>Last updated</b>	
<p>Bendamustine plus Rituximab  <b>Vs.</b>  Fludarabine plus Rituximab</p>	<p>Prospective Randomised Multicenter Study for Therapy Optimization of Recurrent, Progressive Low Grade Non-Hodgkin Lymphomas and Mantle Cell Lymphomas</p>	<p>completed</p>	<p>NCT01456351</p>	<p>February 11, 2013</p>	



**Table 1** Definition of levels of evidence and grades of recommendation according to the USPSTF [4]

---

Levels of evidence	
Level I	Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.
Level II-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
Level II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.
Level II-3:	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence.
Level III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.
Grades of recommendation	
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.
C	The USPSTF recommends against routinely providing the service. There may be considerations that support providing the service in an individual patient. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.
I Statement	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.

---

*USPSTF* US Preventive Services Task Force

**Abbildung 2:** aus Caballero, et al. 2013

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-02-01-D-212 Ibrutinib**

Stand: Mai 2015

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

### Ibrutinib

zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

#### 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 Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

- Plasmapherese
- Stammzelltransplantation

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

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 17.02.2011 zur Änderung von Anlage VI der AM-RL zu Fludarabin vor.

#### Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

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®	Anwendungsgebiet laut Dossier: Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: – Akute lymphoblastische Leukämie (DS: e), Morbus Hodgkin (DS: e), Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e), Chronisch lymphatische Leukämie (DS: e), Morbus Waldenström (DS: e), Multiples Myelom (DS: e), Hyperkalzämie bei malignen Grunderkrankungen (DS: c bis a)
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie – akute lymphoblastische Leukämie (DS: e) Morbus Hodgkin (DS: e) Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e) chronisch lymphatische Leukämie (DS: e) Morbus Waldenström (DS: e) multiples Myelom (DS: e) Hyperkalzämie bei malignen Grunderkrankungen (DS: c bis a)
Für (niedrig-maligne) Non-Hodgkin-Lymphome zugelassene Wirkstoffe	
Fludarabin L01BB05 Fludarabinmedac®	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven.  <u>Beschluss des G-BA vom 17.02.2011 zur Änderung von Anlage VI der AM-RL (Off-Label-Indikation):</u> Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lympho-plasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. Primärtherapie bei multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation (HDT/ASCT) geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie</li> <li>- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin</li> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)</li> <li>- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)</li> <li>- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)</li> <li>- ...</li> </ul>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®</p>	<p>Entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- akuter lymphatischer Leukämie</li> <li>- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li> <li>- multiplem Myelom</li> <li>- soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom</li> <li>- Ewing-Sarkom, embryonalem Rhabdomyosarkom, primitiven neuroektodermalen Tumoren (Medullablastom und Neuroblastom), Wilms-Tumor und Retinoblastom</li> <li>- idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP). Patienten mit einer echten ITP, die gegenüber Splenektomie und einer kurzzeitigen Behandlung mit Adrenokortikoiden therapierefraktär ist, sprechen vielleicht auf Vincristin an. Als Primärtherapie für diese Erkrankung wird dieses Arzneimittel jedoch nicht empfohlen.</li> </ul>
<p>Trofosfamid L01AA07 Ixoten®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat- Teva®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> <li>– Morbus Hodgkin</li> <li>– fortgeschrittenes Hodenkarzinom</li> <li>– rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</li> <li>– Langerhans-Zell-Histiozytosis (Histiozytosis X)</li> </ul>
<p>Nimustin-HCl L01AD06 Acnu®</p>	<p>Maligne Gliome, Hirnmetastasen bei zugrundeliegenden kleinzelligen Bronchialkarzinomen als Primärtumor. Kleinzelliges Bronchial- CA. Kolorektalekarzinome. Lokalisiertes, nicht reserzierbares Magen-CA. Chron myeloische Leukämie. Morbus Hodgkin. Non-Hodgkin-Lymphome.</p>
<p>Mitoxantron L01DB07 Strimax®</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms, des Non-Hodgkin-Lymphoms und bei akuter nicht-lymphatischer Leukämie.</p>



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Teniposid L01CB02 VM 26®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist als Monosubstanz und in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen bei der Behandlung folgender Tumoren wirksam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Morbus Hodgkin;</li> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome (Lymphosarkom, Retikulumzell-Sarkom);</li> <li>- Hirntumoren (malignes Gliom, Astrozytom, Ependymom);</li> <li>- Harnblasenkarzinom.</li> </ul>
<p>Cytarabin L01BC01 ARA-cell®</p>	<p>ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</li> <li>• refraktärer akuter nichtlymphatischer Leukämie</li> <li>• refraktärer akuter lymphoblastischer Leukämie</li> <li>• Rezidiven akuter Leukämien</li> <li>• Leukämien mit besonderem Risiko:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– sekundäre Leukämien nach vorausgegangener Chemotherapie und/oder Bestrahlung</li> <li>– manifeste Leukämie nach Transformation von Präleukämien</li> </ul> </li> <li>• Konsolidierung der Remission akuter nichtlymphatischer Leukämie bei Patienten unter 60 Jahren</li> </ul>
<p>Asparaginase L01XX02 Asparaginase medac®</p>	<p>Asparaginase 5000 (10000) E medac ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter angezeigt</p>
<p>Methotrexat Methotrexat 15 Injektionslösung medac®</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– im Erwachsenenalter Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</li> <li>– im Kindesalter in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

### Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Ibrutinib:</a> .....	6
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	6
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	6
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a> .....	11
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	11
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	16
<a href="#">Leitlinien</a> .....	20
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	30
<a href="#">Literatur:</a> .....	32

### Indikation für die Recherche bei Ibrutinib:

IMBRUVICA® zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:  
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation **„Morbus Waldenström“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **26.03.2015** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ),

AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **140** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **34** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **5** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

Acronym	Beschreibung
2-CDA	2-chlorodeoxyadenosine
ABVD	adriamycin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine
ALCL	anaplastic large cell lymphoma
ALK	anaplastic lymphoma kinase (test)
ALL	acute lymphoblastic leukemia
ALT	alanine transaminase (test)
AML	acute myeloid leukemia
ATCL	adult T-cell lymphoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	carmustine
BEACOPP	bleomycin + etoposide + adriamycin + cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisone
BEAM	BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
BL	Burkitt lymphoma
BMT	bone marrow transplant
B-R	Bendamustine-rituximab
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CAP	cyclophosphamide , doxorubicin prednisone
CAP	cyclophosphamide + adriamycin + prednisone
CBV	cyclophosphamide + BCNU + etoposide
CCO	Cancer Care Ontario
CEC	cyclophosphamide + lomustine + vindesine + melphalan + prednisone + epidoxirubicin + vincristine + procarbazine + vinblastine + bleomycin
CEPP	cyclophosphamide + etoposide + procarbazine + prednisone
ChIVPP	chlorambucil + vinblastine + procarbazine + prednisone
CHOEP	cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + etoposide + prednisone
CHOP	cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CMED	cyclophosphamide + etoposide + methotrexate + dexamethasone + leucovorin + G-CSF
CNS	central nervous system
CODOX-M	cyclophosphamide + vincristine + adriamycin + methotrexate
COPP	cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisone
CR	Complete Response
CR	complete remission
CS	clinical stage
CSF	cerebrospinal fluid

CT	computed tomography scan
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma
CVAD	cyclophosphamide + vincristine + adriamycin + dexamethasone
CVP	cyclophosphamide + vincristine + prednisone
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHAP	dexamethasone + cytarabine + cisplatin
DICE	dexamethasone + ifosfamide + cisplatin + etoposide + mesna
DICEP	dexamethasone + cyclophosphamide + etoposide + cisplatin + mesna + Septra
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DLCO	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
EBER	Epstein-Barr virus encoded ribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENS	extracapsular neoplastic spread
ENT	ear, nose, and throat
ESHAP	etoposide + methylprednisolone + cytarabine + cisplatin
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	erythrocyte sedimentation rate
FB Med	Fachberatung Medizin
FC	fludarabine + cyclophosphamide
FEV1	forced expiratory volume in one second
FISH	fluorescent <i>in situ</i> hybridization
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FND	fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GDP	gemcitabine + dexamethasone + cisplatin
GHSG	German Hodgkin Study Group
GIN	Guidelines International Network
GMALL	German multicentre adult acute lymphoblastic leukemia protocol
H&E	hematoxylin and eosin stain
HAART	highly active antiretroviral therapy
HAMA	human anti-mouse antibodies
Hb	Hämoglobin
HDCT	high dose chemotherapy
HL	Hodgkin lymphoma
HP-Pac	lansoprazole + clarithromycin + amoxicillin
HR	Hazard Ratio
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
HVS	hyperviscosity syndrome
ICE	ifosfamide + carboplatin + etoposide
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IFRT	involved field radiation therapy
IgM	Lymphomzellen Immunglobulin M
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
IPI/IPS	International Prognostic Index/Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	intravenous
IVAC	ifosfamide + mesna + etoposide + cytarabine
IVE	ifosfamide + vincristine + etoposide

KPS	Karnofsky Performance Status Scale
LDH	lactate dehydrogenase test
LPL	lymphoplasmozytischen Lymphomen
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma
LVEF	left ventricular ejection fraction
MACOP-B	methotrexate + adriamycin + cyclophosphamide + vincristine + bleomycin + prednisone
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MDS	myelodysplastic syndrome
MDS/AML	Myelodysplastische Syndrome /Akute myeloische Leukämie
MEP	mitomycin C + etoposide + cisplatin
mg	milligram
mSMART	Mayo Stratification of macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy
MTD	maximum transthoracic diameter
MTX	methotrexate
MUGA	multiple gated acquisition scan
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NK	natural killer
NLPHD	nodular lymphocyte predominant Hodgkin disease
OS	overall survival
PCNSL	primary central nervous system lymphoma
PCP	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PET	positron emission tomography
PFS	progression-free survival
PFT	pulmonary function test
POMP	mercaptopurine + vincristine + methotrexate + prednisone
PR	partial response
PTCL	peripheral T-cell lymphoma
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
PUVA	psoralen + ultraviolet A radiation
R	rituximab
R-CHOP	Rituximab-Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin) Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n
R-CHOP	rituximab + cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone
RCT	Randomized Controlled Trial
R-CVP	rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone
R-FCM	fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone + rituximab
RIT	radioimmunoconjugate therapy
RR	Relative Risk
RR	response rate
RT	radiotherapy
SBFT	small bowel follow-through (test)
SCT	Stem cell therapy
SCT	stem cell transplant
SD	stable disease
SLL	small lymphocytic lymphoma
SOT	solid organ transplant

STNI	subtotal nodal irradiation
TBI	total body irradiation
TBuC	thiotepa + busulfan + cyclophosphamide
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Transplant-related mortality
TSH	thyroid stimulating hormone
TTP	Time to progression
UGI	upper gastrointestinal series (test)
VIPD	etoposide + ifosfamide + cisplatin + dexamethasone
WHO	World Health Organisation
WM	Waldenströms Macroglobulinämie / Waldenström's macroglobulinemia

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Es liegen keine relevanten IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse vor.

### Cochrane Reviews

<p><b>Vidal et al. 2012:</b> <b>[5]</b></p> <p>Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p><b>1. Fragestellung:</b></p> <p>To evaluate the efficacy of bendamustine therapy for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including CLL.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><u>Population:</u> Patients with histologically confirmed indolent B cell lymphoid malignancies, i.e. SLL/CLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma. Both, patients receiving bendamustine as first-line therapy and patients with relapsed or refractory disease receiving it as salvage therapy were included. Patients might have received high-dose chemotherapy following first-line or salvage therapy.</p> <p><u>Intervention:</u> Bendamustine as a single agent or in combination with chemotherapy and immunotherapy</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observation or steroids alone</li> <li>• Chemotherapy</li> <li>• Chemotherapy in combination with immunotherapy (i.e. rituximab) or radio-immunotherapy</li> </ul> <p>Trials in which bendamustine was combined with immunotherapy or radio-immunotherapy only if bendamustine was compared to chemotherapy combined with the same immunotherapy or radio-immunotherapy were included.</p> <p><u>Chemotherapy included:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adriamycin, cyclophosphamide, chlorambucil, fludarabine, mitoxantrone, vincristine</li> <li>• Steroids could be combined with any chemotherapeutic regimen</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u></p> <p><b>Primary outcomes:</b> Overall survival (OS) (all-cause mortality. This outcome was added post-hoc to protocol due to the scarcity of OS data)</p> <p><b>Secondary outcomes:</b> Progression-free survival (PFS), Complete response (CR), Overall response (partial and complete response), Quality of life, Treatment-related mortality, Adverse events requiring discontinuation of therapy, Grade 3/4 adverse events, Infection-</p>
--	---

related adverse events

Note: Subgroup analysis and investigation of heterogeneity were made e.g. for Type of lymphoma (SLL/CLL, FL, MCL, lymphoplasmacytic lymphoma)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):

Systematische Literaturrecherche bis Mai 2012.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 studies with N=1294 patients.

### **Studienqualität:**

Cochrane Risk of Bias Tool

	Rummel 2010	Rummel 2009	Niederle 2012	Knauf 2009	Herold 2006	
Random sequence generation (selection bias)	?	?	+	+	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	+	+	?	
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	?	+	+	?	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	?	
Other bias	?	?	?	?	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	-	-	-	-	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	?	-	+	?	

### **3. Ergebnisdarstellung**

nur die Intervention (Bendamustin-Gabe) einer Studie (**RCT von Rummel et al. 2010**) entspricht der deutschen Zulassung von Bendamustin (**vgl. Anlage 1**)

#### In general:

All five eligible trials included adult patients with indolent B cell lymphoid malignancies requiring chemotherapy. Three trials (Herold 2006; Rummel 2009; Rummel 2010) included patients with follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma and other indolent lymphomas.

Three trials (Herold 2006; Knauf 2009; Rummel 2009) included previously untreated patients and two trials included previously treated patients (Niederle 2012; Rummel 2010).

Bendamustine was compared to an alkylating agent-containing protocol in three trials (Herold 2006; Knauf 2009; Rummel 2009).

Bendamustine was compared to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) (Rummel 2009), to cyclophosphamide (as part of the COP regimen) (Herold 2006) and to chlorambucil (Knauf 2009). Bendamustine was compared to a purine analogue (fludarabine) in two trials (Niederle



2012; Rummel 2010). The different comparators may be responsible for the statistical heterogeneity in secondary outcomes.

Bendamustine was not compared to placebo, no treatment or steroids in any of the included trials.

We amended the protocol and did not pool results due to the high clinical heterogeneity as well as statistical heterogeneity of the patients in terms of disease (non-Hodgkin's lymphoma, CLL) and disease status (untreated, previously treated), interventions (different bendamustine-containing protocols) and the various comparator protocols.

**Overall survival:**

- All three showed a non-statistically significant improvement in survival in the bendamustine group as indirectly estimated. Two trials did not provide any data on overall survival.
- Four trials showed a non-significant improvement in all-cause mortality in the bendamustine group and one trial showed no difference between groups.
- Data were not reported according to the type of lymphoma (SLL/CLL, FL, MCL, lymphoplasmacytic lymphoma, MZL), thus we could not perform a subgroup analysis according to the type of lymphoproliferative malignancy.

**Progression-free survival (PFS):**

- Three of the four trials (1132 patients) that reported on PFS of patients with indolent B cell lymphoid malignancies demonstrated an improved PFS with bendamustine compared to control (Knauf 2009; Rummel 2009; Rummel 2010). One trial (Niederle 2012) demonstrated a non-statistically significant improvement of PFS with bendamustine. No meta-analysis was done. The estimated hazard ratios (HR) of disease progression or death were HR 0.28, 95% CI 0.19 to 0.42 (Knauf 2009, 319 patients); HR 0.91, 95% CI 0.50 to 1.64 (Niederle 2012, 92 patients); HR 0.58, 95% CI 0.43 to 0.77 (Rummel 2009, 513 patients); HR 0.51, 95% CI 0.37 to 0.71 (Rummel 2010, 208 patients).

**Complete and overall response:**

- Four trials reported on CR rates (Herold 2006; Knauf 2009; Rummel 2009; Rummel 2010). We did not pool the results of complete and overall response rate due to high statistical heterogeneity ( $I^2$  of heterogeneity = 88% and 97%, respectively). Bendamustine had no statistically significant effect on CR rate as compared to cyclophosphamide (RR 1.10, 95% CI 0.60 to 2.00, Herold 2006; RR more than 1 is in favour of bendamustine) and increased the RR of CR rate in three trials: compared to chlorambucil (RR 16.15, 95% CI 5.14 to 50.72, Knauf 2009); compared to CHOP (RR 1.30, 95% CI

1.02 to 1.64, Rummel 2009); compared to fludarabine (RR 2.38, 95% CI 1.44 to 3.96, Rummel 2010). Overall response rate was improved with bendamustine when compared to chlorambucil (RR 2.22, 95% CI 1.72 to 2.88, Knauf 2009) and fludarabine (RR 1.59, 95% CI 1.29 to 1.95, Rummel 2010), and was not affected compared to cyclophosphamide (RR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.05, Herold 2006) and CHOP (RR 1.00, 95% CI 0.96 to 1.05, Rummel 2009). The high chance of heterogeneity makes these results difficult to interpret and may be explained by the intensity of the comparator chemotherapy.

**Quality of life:**

- The effect of bendamustine on quality of life was reported in one trial in which it was compared with chlorambucil (Knauf 2009). After completion of the study treatment no differences were demonstrated with respect to physical, social, emotional and cognitive functioning, and self-assessment of global health status

**Adverse events:**

- Treatment-related mortality was reported in one trial (Herold 2006) in two patients of 82 treated with bendamustine and none of 80 patients in the comparator treatment group. Adverse events requiring discontinuation of therapy were reported in one trial (Knauf 2009).
- Eighteen patients (11%) discontinued bendamustine therapy and five (3%) discontinued chlorambucil (p = 0.005).
- Data regarding grade 3 to 4 adverse events were reported in three trials (Knauf 2009; Rummel 2009; Rummel 2010). Due to the high statistical heterogeneity we did not pool the results of the three trials.
- Two trials reported infection-related adverse events (Knauf 2009; Rummel 2009). In one trial (Knauf 2009) the rate of grade 3 or 4 infection was higher (8%, 13 of 161 patients) in the bendamustine group compared to chlorambucil (3%, 5 of 151 patients). In another trial that rate was decreased with bendamustine therapy (95 of 260 patients) compared to CHOP (121 of 253 patients) (Rummel 2009).

**4. Fazit der Autoren:**

As none of the currently available chemotherapeutic protocols for induction therapy in indolent B cell lymphoid malignancies confer a survival benefit and due to the improved progression-free survival in each of the included trials, and a similar rate of grade 3 or 4 adverse events, bendamustine may be considered for the treatment of patients with indolent B cell lymphoid malignancies. However, the unclear effect on survival and the higher rate of adverse events

compared to chlorambucil in patients with CLL/SLL does not support the use of bendamustine for these patients. The effect of bendamustine combined with rituximab should be evaluated in randomised clinical trials with more homogenous populations and outcomes for specific subgroups of patients by type of lymphoma should be reported. Any future trial should evaluate the effect of bendamustine on quality of life.

5. Anmerkungen:

**der Autoren:**

- Due to the clinical heterogeneity and the small number of trials and patients, it is impossible to draw clear conclusions based on the results.
- Trials were diverse in the type of included patients: the type of lymphoma, the treatment line, the type of bendamustine-containing protocol and the type of comparator regimen.
- No reports on subgroups of patients according to type of lymphoma were available in the included trials.
- In none of the trials were the patients and caregivers blinded to allocated treatment.

**der FBMed:**

nur die Intervention (Bendamustin-Gabe) einer Studie (**RCT von Rummel et al. 2010**; vgl. *Studienmerkmale in Anlage 1*) entspricht der deutschen Zulassung von Bendamustin [*Monotherapie bei indolenten NHL bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab-haltiger Therapie*]

## Systematische Reviews

<p><b>Rourke et al., 2010: [4]</b></p> <p>Review of clinical trials conducted in Waldenstrom macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial response in these patients.</p>	<p>1. <b>Fragestellung:</b> Review of clinical trials conducted in Waldenstrom macroglobulinemia</p> <p>2. <b>Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> Patients with WM</p> <p><b>Intervention/Komparator:</b> Different pharmacological treatment options</p> <p><b>Endpunkte:</b> Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Ereignisfreies Überleben, Dauer des Ansprechens</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Systematische Literaturrecherche in PubMed, Medline, Cochrane. Kein Suchzeitraum angegeben.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> A total of 44 clinical trials were found in this search. Of these, 11 were performed in patients with untreated WM, 14 in patients with relapsed or refractory WM, 17 in both upfront and relapsed or refractory WM, and two studies did not provide this information.</p> <p>3. <b>Ergebnisdarstellung</b> <u>In general:</u> Single agents tested in WM included alkylating agents such as chlorambucil, nucleoside analogs such as fludarabine and cladribine, and monoclonal anti-CD20 antibody rituximab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chlorambucil:</i> There were two large clinical trials using chlorambucil in WM. One was a phase 3 and one a retrospective review of 167 patients. In beiden Studien wurde Chlorambucil allerdings als „upfront“ Therapie gegeben und sind daher nicht relevant für die Population von Interesse.</li> <li>• Studien zu „relapsed/refractory“ Patienten untersuchten folgende, nicht in Deutschland zugelassene Wirkstoffe: Cladribine, Fludarabine, Rituximab, Bortezomib, Thalidomide, Atacicept, Perifosine, Everolimus, PR-171</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren ---</p>
<p><b>Colosia A et al. 2014: [2]</b></p> <p>Clinical Efficacy and Safety in</p>	<p>1. <b>Fragestellung:</b> This review was designed to systematically collect and review information on the clinical efficacy and safety of current non-ASCT treatments for R/R DLBCL and to perform a meta-analysis if possible. Because we anticipated a paucity of randomized controlled trials</p>

<p>Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma:  A Systematic Literature Review</p>	<p>(RCTs), we also planned to determine the types of regimens being evaluated in single-arm studies and their individual efficacy.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population:</b> R/R DLBCL who were not eligible to receive high-dose therapy (HDT) with stem cell transplantation (SCT) (autologous or allogeneic).</p> <p><b>Intervention/Komparator:</b> Nicht spezifiziert</p> <p><b>Endpunkte:</b> Nicht spezifiziert</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 1997 – 8/2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 4 RCT (5 Publikationen) 3 vergleichende, nicht randomisierte Studien 48 einarmige Studien</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Quality assessment for RCTs was performed based on guidance in the National Institute for Health and Care Excellence “Single Technology Appraisal (STA) Specification for Manufacturer/ Sponsor Submission of Evidence 2009”<sup>19</sup> and adapted from the Centre for Reviews and Dissemination’s guidance for undertaking reviews in health care.</p>
<p><b>3. Ergebnisse</b></p> <p><b>RCTs:</b> The treatment groups in all 4 trials were similar at baseline. One of the studies reported being a single-blind study with no further explanation, but given the nature of the disease and treatments, presumably the assessor was blinded. Two other studies gave no information regarding blinding. The fourth study was reported in conference abstracts, and no details were given about blinding. Information on dropout rates was presented in 2 of the RCTs but not in the other 2 RCTs.</p>	

**Table 2 Comparative Studies Involving Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Efficacy Data**

Reference	No. of Patients <sup>a</sup>	ORR (%) <sup>b</sup>	Duration of Response, mo	Median PFS	Median OS
<b>RCTs</b>					
Aribi et al, 2010 <sup>21</sup>	96 with DLBCL: ESHAP, n = 48 GDP, n = 48	ESHAP, 55 GDP, 63 P = .01	NR	NR 3-year PFS, % <sup>c</sup> (95% CI): ESHAP, 10.9 (8.2-13.7) GDP, 20.5 (16.3-24) P = .0003	NR 3-year OS, % <sup>d</sup> (95% CI): ESHAP, 11.8 (8.9-14.6) GDP, 20.5 (16.5-24.5) P = .001
Aviles et al, 2010 <sup>22</sup>	100 with DLBCL: ESHAP, n = 53 R-ESHAP, n = 47	ORR (95% CI) ESHAP, 62 (55-69) R-ESHAP, 60 (50-69)	NR	5-year PFS, % <sup>e</sup> (95% CI): ESHAP, 51 (43-60) R-ESHAP, 50 (42-58) P = .6 (NS)	5-year OS, % <sup>f</sup> (95% CI): ESHAP, 31 (24-38) R-ESHAP, 26 (21-39) P = .8 (NS)
Gisselbrecht et al, 2010 <sup>13</sup>	388 with DLBCL: R-ICE, n = 197 R-DHAP, n = 191	R-ICE, 63.5% <sup>g</sup> R-DHAP, 62.8% <sup>g</sup>	NR	NR 3-year PFS, all patients <sup>h</sup> R-ICE, 31% R-DHAP, 42% P = .4	NR 3-year OS, all patients <sup>h</sup> R-ICE, 47% R-DHAP, 51% P = .4
Morschhauser et al, 2011 <sup>23</sup> and Cartron et al, 2010 <sup>24</sup>	40 Low-dose obinutuzumab, 10 with DLBCL High-dose obinutuzumab, 15 with DLBCL	Low-dose obinutuzumab, 30 High-dose obinutuzumab, 27	3 responders in low-dose group: 6.3, 8.6, 9.8 5 responders in high-dose group: 3.1, 3.1+, 5.8, 16.5+, 19.5	Low-dose, 1.9 mo (range, 0.3-15.7 mo) High-dose, 2.7 mo (range, 0.2-22.3 mo)	NR

**Abbreviations:**

ASCT = autologous stem cell transplantation;  
 CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine (Oncovin), prednisone;  
 CI = confidence interval; C-MEP= carboplatin, mitoxantrone, etoposide, prednisone;  
 DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma;  
 ESHAP = etoposide, cisplatin, methylprednisolone (solumedrol), cytarabine (Ara-C);  
 GDP = gemcitabine, cisplatin, dexamethasone;  
 H-I/H = high-intermediate/high;  
 ICE = ifosfamide, carboplatin, etoposide;  
 L/L-I = low/low-intermediate;  
 MEP = mitoxantrone, etoposide, prednisone;  
 NR = not reported; NS = not significant;  
 ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival;  
 RCT = randomized controlled trial;  
 R-DHAP = rituximab plus dexamethasone, cytarabine [Ara-C], cisplatin;  
 R-ESHAP = rituximab plus etoposide, cisplatin, methylprednisolone (solumedrol), cytarabine (Ara-C);  
 R-ICE = rituximab plus ifosfamide, carboplatin, etoposide; sAAIPI = second-line age-adjusted International Prognostic Index.  
<sup>a</sup>Number of patients with relapsed/refractory (R/R) DLBCL. For RCTs, the number of patients presented is the number randomized.  
<sup>b</sup>Cheson criteria.  
<sup>c</sup>Progression-free survival was defined as survival without recurrence (no relapse or signs of progression after treatment).  
<sup>d</sup>The Aribi et al article presents 2 sets of 3-year OS and PFS outcomes. The outcomes shown in the table of this report were taken from the text in the Results section of the article. The alternative outcomes were presented in Table 2 of the article but were not called "3-year" outcomes; however, these were the numbers summarized in the Discussion section as 3-year outcomes.  
<sup>e</sup>PFS was defined as the time from study entry until disease progression.  
<sup>f</sup>Overall survival was defined as the time from start of treatment to death regardless of cause.  
<sup>g</sup>Overall response rates were determined after salvage chemotherapy and before ASCT.  
<sup>h</sup>Of the 398 patients in this study, 211 underwent ASCT; survival outcomes include patients who did and those who did not undergo ASCT.

Keine der eingeschlossenen Studien schließt Patienten mit Morbus Waldenström ein, obwohl danach gesucht wurde

**5. Fazit der Autoren**

The evidence gathered in this systematic review suggests that there is a paucity of high-quality comparative evidence regarding treatments used for R/R DLBCL. Response rates reported in the comparative and noncomparative studies for R/R DLBCL varied widely. Although data from the comparative studies could not be evaluated collectively because of a lack of common comparators, the single-arm studies also could not be assessed directly in relation to each other through meta-analysis because the sparse patient data

provided precludes adjustment for differences in potentially prognostic patient characteristics. A visual assessment of outcomes from single-arm trials suggests that monotherapies are typically associated with fewer responses and shorter PFS than multidrug regimens and that regimens with more than 2 drugs may be more effective than 2-drug regimens. Another impression is that rituximab contributes little additional effect to regimens with more than 2 drugs. This interpretation is consistent with outcomes from the single comparative study of ESHAP with or without rituximab. However, the few studies with survival outcomes and the single-arm nature of most of the studies in this review do not allow definitive conclusions regarding the role of rituximab in R/R DLBCL. Nonetheless, rituximab is commonly used in the R/R setting in combination with chemotherapy or as a single agent.

**6. Anmerkungen der FBMed:**

Keine der eingeschlossenen Studien schließt Patienten mit Morbus Waldenström ein

## Leitlinien

<p><b>Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2014. [1]</b></p> <p>Lymphoma. Clinical Practice Guideline. LYHE-002, Version 8</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?</li><li>• What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?</li><li>• What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?</li><li>• What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?</li></ul>
	<p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>This updated guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Members of this team include hematologists, medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, nurse-practitioners, hematopathologists, and pharmacists. Updated evidence was selected and reviewed by members from the Alberta Provincial Hematology Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• systematische Recherche</li><li>• transparente Ergebnisdarstellung</li><li>• Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft</li><li>• Formaler Konsensusprozess nicht beschrieben</li></ul> <p><b>Suchzeitraum</b></p> <p>1950 – 10/2011, Update der Version von 2009</p> <p><b>Population:</b></p> <p>adults over 18 years of age</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>nicht angegeben (binäre Empfehlungen basierend auf Literatur)</p> <p><b>Sonstige methodische Hinweise</b></p> <p>Leitlinie hat limitierte methodische Qualität (keine Beschreibung des Konsensusprozesses, keine Angaben zur Literaturbewertung, kein LoE/GoR)</p>
	<p><b>3. Ergebnisse</b></p> <p><b>Indolent Lymphomas (Excluding Follicular Histology)</b></p> <p>Indolent lymphomas should generally be treated similarly to follicular grade 1-2 lymphomas.</p>



(vgl. unten)

Table 6. Treatment of indolent lymphomas. (125)

Stage	Treatment
Limited	IFRT (24Gy/12 - 30Gy/20)
Advanced	Asymptomatic: observation until treatment indication Symptomatic: <ul style="list-style-type: none"><li>• majority should receive B-R, then rituximab maintenance</li><li>• alternatives in special situations include IFRT, fludarabine, or chlorambucil</li></ul>

Recurrent CD20+ indolent B-cell lymphomas should be considered for rituximab therapy alone (375mg/m<sup>2</sup> weekly x 4) or rituximab plus chemotherapy (B-R, R-fludarabine, R-FC, R-FND, R-CVP), or chemotherapy alone (chlorambucil, fludarabine, etoposide, CEPP, GDP, FND, PEC, or MEP). Patients less than 70 years of age without serious co-morbid disease, and who respond to salvage therapy could be considered for high dose chemotherapy and autologous or allogeneic stem cell transplantation.

**General treatment guidelines for LPL/WM.**(1 Studie) The usual indications for starting patients with LPL/WM on active therapy consist of clinical evidence of adverse effects of the paraprotein (HVS with neurological or ocular disturbance, peripheral neuropathy, amyloidosis, symptomatic cryoglobulinemia), symptomatic anemia (Hb<100g/L), platelets <100, progression to high-grade lymphoma, significant adenopathy or organomegaly, or constitutional symptoms.

- **Plasmapheresis:** 1-2 procedures, exchanging 1-1.5 calculated plasma volumes, are advised for the treatment of HVS in WM, followed by chemotherapy to prevent paraprotein re-accumulation. In patients who are drug-resistant, plasmapheresis may be indicated for long-term management. Although there are few studies that consider the role of plasma exchange in the treatment of cryoglobulinemia, there is a clear rationale for its use. The treatment room should be warm and blood warmers used in the cell separator circuit to prevent precipitation during the procedure.

- **Chemotherapy:** The most common initial chemotherapy for LPL is B-R followed by rituximab maintenance, similar to other indolent B-cell lymphomas. Alkylating agent-based therapy or purine analogues are also reasonable for the initial and subsequent treatment of WM, especially for older patients with significant co-morbid illnesses. There is no consensus on the duration of treatment with cladribine or fludarabine, or on which purine analogue is superior. While fludarabine is more active than CAP as salvage therapy, neither of these therapies has been shown to offer survival benefit over another. Rituximab is active in the treatment of WM but associated with the risk of transient exacerbation of clinical effects of the disease and should be used with caution in patients with symptoms of hyperviscosity and/or IgM levels >40 g/L. A prospective randomized controlled trial demonstrated superior response rates and progression-

free survival rates with R-CHOP compared to CHOP alone for LPL. In retrospective studies, purine analogue therapy is associated with higher rates of prolonged cytopenias, infections, secondary MDS/AML, and transformation to large cell lymphoma when compared to therapy with alkylating agents. Autologous SCT is used with increasing frequency for LPL, and as such, purine analogue therapy and chlorambucil should be avoided as initial therapy for transplant-eligible patients to prevent stem cell damage and decrease the risk of blood mobilization failure in the future.

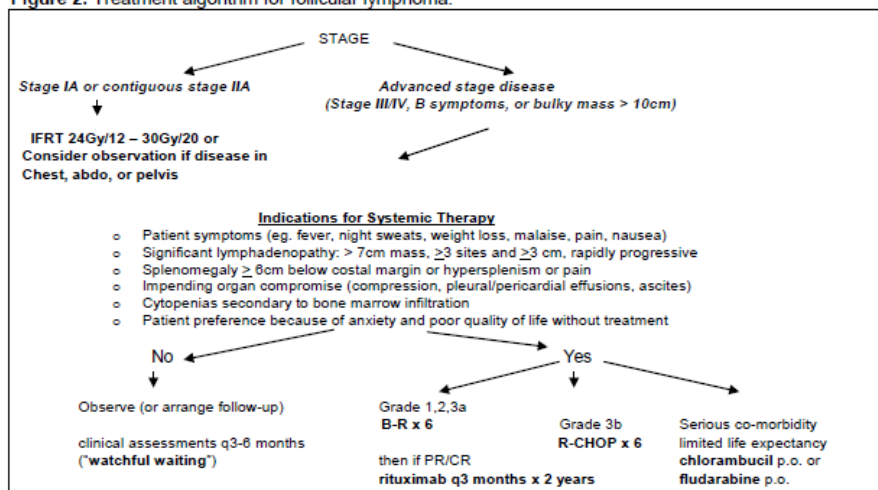
- Thalidomide is of potential use in the treatment of patients who have previously received alkylating agents, purine analogues and antibody therapy. Other agents are currently only recommended in the context of clinical trials.
- High-dose therapy supported by autologous SCT has a role in the management of selected patients with WM who have chemosensitive primary induction failure or relapsed disease (preferably first relapse). Autologous stem cell collection is often not possible for patients who have received more than 4 months of prior chlorambucil or purine analogue (fludarabine or 2-CDA) therapy. As with other indolent lymphomas, allogeneic SCT should be considered at second relapse, before the disease develops absolute chemoresistance.

### **Follicular Lymphoma**

Throughout the following suggested treatment approach, three over-riding principles should be considered:

1. These are guidelines only. This disease often carries a long, incurable, remitting/relapsing natural history and, therefore, several treatment approaches are reasonable.
2. The mere presence of disease does not alone imply the need for treatment.
3. If therapy is required for predominantly localized disease, IFRT should be considered in lieu of systemic pharmacological treatment as long as the radiotherapy can be done with minimal early or delayed side-effects (e.g., xerostomia, severe nausea/vomiting) and without eliminating future treatment options (e.g., should not radiate >25% bone marrow). Figure 2 outlines the treatment algorithm for follicular lymphoma.

Figure 2. Treatment algorithm for follicular lymphoma.



For newly diagnosed patients with peripheral stage IA or contiguous non-bulky stage IIA follicular lymphoma, even if the patient is asymptomatic.

**Initial therapy of advanced stage disease (stage III/IV, B symptoms, or bulky stage I/II).**

Indications for systemic therapy (usually stage III/IV or bulky stage I/II) include:

- Patient symptoms (fever, night sweats, weight loss, malaise, pain, nausea)
- Significant lymphadenopathy (> 7 cm mass, > 3 sites and > 3cm, rapidly progressive)
- Splenomegaly > 6 cm below costal margin, or hypersplenism, or pain
- Impending organ compromise (compression, pleural/pericardial effusions, ascites)
- Cytopenias secondary to bone marrow infiltration
- Patient preference because of anxiety and poor quality of life without treatment

For patients who do not have any of the above indications for therapy, the recommended approach is to observe with (or arrange) follow-up clinical assessments every 3-6 months (“watchful waiting”).

For grades 1,2,3a follicular lymphoma who have an indication for therapy, the recommended therapy involves 6 cycles of B-R (bendamustine-rituximab) chemotherapy, followed in responding patients by 2 years of maintenance rituximab (375mg/m<sup>2</sup> IV single dose every 3 months for total of eight doses). In patients with previously untreated indolent lymphoma, B-R can be considered as a preferred first-line treatment approach to R-CHOP because of increased progression-free survival and fewer side-effects. Patients who have limited life-expectancy from serious co-morbid illness, or who do not want intravenous therapy, may be treated with oral chlorambucil or fludarabine monotherapy.

For grade 3b follicular lymphoma or DLBCL with areas of follicular lymphoma, R-CHOP should be used. Rituximab maintenance has not been proven effective following R-CHOP therapy for large B-cell

	<p>lymphoma, and therefore is not recommended.</p> <p><b>Therapy of relapsed disease.</b></p> <p>Therapeutic recommendations for recurrent follicular lymphoma need to be individualized, and no one recommendation is suitable for all patients. Numerous factors need to be taken into consideration before recommending therapy for recurrent follicular lymphoma, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient Factors: Age, co-morbidity, symptoms, short vs. long-term goals, preservation of future options, reimbursement/ability to pay for expensive treatments, acceptance of risks/toxicities of treatment option relative to potential benefit (RR, PFS, OS).</li> <li>• Disease Factors: Stage, sites of involvement, grade, transformation, prior therapy, time from prior therapy (disease-free interval).</li> </ul> <p>For example, previously healthy patients younger than 65 years who relapse within 2 years of initial chemotherapy have a median life expectancy of &lt;5 years, and are best managed with HDCT/ autologous SCT. HDCT/SCT maximizes the length of disease control for all patients less than 65 years, regardless of length of initial remission, and as such is a reasonable treatment option for those who accept potential risks/toxicities. Conversely, some patients may be best managed by repeating their initial treatment regimen if they achieved an initial remission greater than 2 years.</p> <p>Other patients should be changed to a second line standard-dose chemotherapy regimen (bendamustine, chlorambucil, CVP, fludarabine, etoposide, CEPP, GDP, FND, PEC, or MEP). For patients who have rituximab, it is reasonable to re-treat with rituximab (probably in the weekly x 4 dose schedule) alone or with chemotherapy as long as the patient attained at least a 6 month remission to prior rituximab-based therapy. Rituximab maintenance should only be used once in the course of a patient's disease (first remission or first relapse). Patients younger than 70 years without serious co-morbid disease, and who respond to salvage therapy should be considered for high dose chemotherapy and autologous (relapse 1-2) or allogeneic stem cell transplantation (relapse 2-3).</p> <p>Palliative, symptomatic care (possibly including palliative IFRT 4Gy/2 fractions) is usually the best option for patients who were refractory to their 2 most recent treatment regimens, those with CNS involvement, or those with an ECOG score of 3-4.</p>
<p><b>Owen RG et al., 2014: [3]</b></p> <p>Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia</p>	<p>British Committee for Standards in Haematology</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>The guideline group was selected to be representative of UK experts in Waldenström macroglobulinaemia (WM). Recommendations are based on the systematic review of published English language literature up to July 2013 and including data presented in abstract form at the 2012 American</p>

Society of Hematology meeting. The writing group produced a draft guideline, which was reviewed and revised by members of the Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH). The guideline was further reviewed by a sounding board of approximately 50 UK haematologists and BCSH and the British Society for Haematology Committee and further consensus amendments were made.

**Suchzeitraum**

Bis Juli 2013

**LoE und GoR**

GRADE

**Sonstige methodische Hinweise**

Prozess der Empfehlungsentwicklung nicht vollständig transparent

**3. Ergebnisse**

**Summary of key recommendations**

**Treatment at diagnosis**

- 1 Patients with symptomatic WM should receive a rituximab-containing regimen (Grade A1). Appropriate regimens include dexamethasone + rituximab + cyclophosphamide (DRC), bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR), fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) and cladribine + rituximab (Clad-R). The choice of regimen in individual patients will take into consideration performance status, clinical features including renal function, co-morbidities and potential candidacy for stem cell transplantation (SCT) (Grade B1).
- 2 Given the risk of IgM flare, careful monitoring of all patients receiving rituximab is required with monitoring of sequential IgM, clinical assessment for hyperviscosity (HVS) and monitoring of plasma viscosity (PV) if available (Grade A1). The introduction of rituximab should be deferred in patients considered at a higher risk of HVS, this being arbitrarily defined by an IgM M-protein >40 g/l and/or a PV >4 centipoise (cP) (Grade C1).
- 3 Rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone (CHOP-R) should not be used as primary therapy in WM (Grade B1).
- 4 Chlorambucil remains suitable therapy in elderly frail patients (Grade B1).
- 5 The use of bortezomib is not routinely recommended as primary therapy outside the context of a clinical trial (Grade B2).

6 There is insufficient evidence to support the use of maintenance rituximab (Grade C2).

***Treatment at relapse***

- 1 Repeat bone marrow aspirate and trephine assessment and CT scanning should be performed prior to the reintroduction of treatment (Grade B1).
- 2 Patients who remain asymptomatic despite serological evidence of progression can be observed until clinical symptoms occur (Grade A1).
- 3 Patients should receive a rituximab-containing regimen if CD20 expression is documented. Appropriate regimens include FR, FCR, Clad-R, BR and DRC. The choice of regimen in individual patients will take into consideration performance status, clinical features including renal function, co-morbidities and potential candidacy for SCT (Grade B1).
- 4 Retreatment with primary therapy may be appropriate in some patients (Grade B1).
- 5 Bortezomib-containing regimens are suitable in the relapse setting. Weekly regimens are preferable, given the neurological toxicity associated with the biweekly schedules. Prophylaxis against herpes zoster reactivation is recommended (Grade B1).
- 6 Alemtuzumab is a potential option in refractory disease (Grade B1). Surveillance for cytomegalovirus (CMV) reactivation is recommended.

***Treatment for histological transformation***

- 1 A diagnosis of transformation requires histological confirmation (Grade A1).
- 2 Patients who are suitable for intensive therapy should receive regimens currently employed for primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (Grade B1).
- 3 Younger responding patients are candidates for a stem cell transplant (SCT) procedure and should be discussed with a transplant centre (Grade B2).

***Haemopoietic SCT***

- 1 Autologous SCT is a feasible therapeutic option for relapsed WM in younger, fitter patients with aggressive disease [short progression-free survival (PFS), histological transformation] (Grade B2).
- 2 Allogeneic SCT may be considered in selected younger patients with relapsed WM and an aggressive clinical course (short PFS, histological transformation) (Grade B2).

3 Autologous and allogeneic SCT should only be performed in the setting of chemosensitive disease with at least a partial response to reinduction therapy (Grade A1).

### ***Hyperviscosity syndrome***

1 Plasma exchange is recommended for all patients with HVS irrespective of PV (Grade A1).

2 As per previous guidance 1–2 procedures, exchanging 1–1.5 calculated plasma volumes, is advised (Grade A1).

3 Plasma exchange may be indicated in certain asymptomatic individuals depending on the clinical circumstances, recorded plasma viscosities and co-morbidities (Grade C2).

### ***IgM-related neuropathy***

1 Neurological examination should be performed in all patients with IgM paraproteins (Grade A1).

2 Collaborative working with a neurologist is encouraged. Anti-MAG serology and nerve conduction studies are recommended in patients with symptomatic peripheral neuropathy (Grade A1).

3 Chemotherapeutic intervention should be considered in patients with disabling or rapidly progressive anti-MAG neuropathy (Grade B1).

4 If chemotherapy is considered appropriate, a rituximab-containing regimen is appropriate with the final choice of regimen being determined by factors such as performance status, co-morbidities and renal function (Grade B1).

### ***Cold haemagglutinin disease (CHAD) and cryoglobulinaemia***

1 Rituximab-based therapy is recommended for patients with symptomatic CHAD. The addition of fludarabine should be considered for patients with adequate performance status and renal function (Grade B1).

2 Cryoglobulinaemia should be considered in patients with IgM monoclonal gammopathy and unexplained purpura, arthralgia, haematuria or peripheral neuropathy (Grade A1).

3 Patients with cryoglobulinaemia should be screened for HCV infection (Grade A1).

4 Patients with symptomatic cryoglobulinaemia may be treated with corticosteroids and rituximab (Grade B1).

5 Patients with symptomatic cryoglobulinaemia and overt WM can be treated with standard therapies (Grade B1).

**Supportive care**

- 1 Antimicrobial prophylaxis should be considered for patients with hypogammaglobulinaemia who develop recurrent bacterial infections (Grade B1).
- 2 Immunoglobulin replacement therapy should be according to UK Department of Health clinical guidelines (Grade B1).
- 3 Anti-Pneumocystis jirovecii prophylaxis is recommended in patients requiring intensive and/or immunosuppressive treatment (Grade B1).
- 4 Anti-herpes simplex virus (HSV) and –herpes zoster virus (HZV) prophylaxis is recommended in patients requiring intensive, immunosuppressive or bortezomibbased therapy (Grade B1).
- 5 Pneumocystis and herpes prophylaxis is not routinely required in patients treated with alkylating agents or bendamustine (Grade B2).
- 6 The duration of anti-pneumocystis and herpes prophylaxis is controversial. Recommendations range from a minimum of 2 months post-therapy to awaiting a rise in CD4 count to 0\_2 9 109/l (Grade C2).
- 7 Vaccination against Streptococcus pneumoniae (using a conjugate vaccine) and Haemophilus influenzae type B is encouraged at diagnosis although there is a lack of randomized trials to support vaccination. Patients who respond to vaccination and subsequently develop recurrent bacterial infections should be revaccinated if S. pneumoniae and Haemophilus influenzae type b (HIB) antibody levels have fallen (Grade C1).
- 8 Annual vaccination against seasonal influenza including novel strains is recommended (Grade C1).
- 9 Live vaccines, such as polio, H. zoster and yellow fever, should be avoided (Grade A1).
- 10 Vaccinations should be avoided, if possible, 2 weeks prior to, during and for 6 months after chemo-immunotherapy (Grade B1).



**Anlage 1 – Studienmerkmale des RCT von Rummel et al. (2010)**  
**(Quelle: Vidal et al. 2012)**

**Rummel 2010**

Methods	Allocation generation: not reported Allocation concealment: not reported Blinding: no ITT: no Number of dropouts: 11/219 Median follow-up: 33 months	
Participants	219 randomised, 208 evaluable, adult patients Type of lymphoma: follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, other indolent lymphoma Stage: 93% of patients allocated to bendamustine and 86% allocated to fludarabine stage III/IV Previous treatment: yes Mean age: 68 years (range 38 to 87 years)	
Interventions	Investigational intervention: Bendamustine 90 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 2, and rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> on day 1; every 4 weeks, up to 6 cycles Comparator intervention: Fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 3 and rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> on day 1; every 4 weeks, up to 6 cycles	
Outcomes	Progression-free survival Overall survival	
Notes		
<b>Risk of bias</b>		
<b>Bias</b>	<b>Authors' judgement</b>	<b>Support for judgement</b>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	"219 patients ... were randomized ... 11 patients were not evaluable due to protocol violations, and were not followed further" Allocation of non-evaluable patients is not reported
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Analyses were done as stated in protocol
Other bias	Unclear risk	Published as an abstract
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Participants and personnel were not blinded to allocated treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported

CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone  
 CLL: chronic lymphocytic leukaemia  
 CR: complete response  
 ITT: intention-to-treat  
 iv: intravenous  
 PR: partial response  
 SLL: small lymphocytic lymphoma

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 26.03.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees
2	(waldenstrom* or waldenström* or waldenstroem* or primary) and (macroglobulinemia* or macroglobulinaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(lymphoplasmacytic or lymphoplasmocytic or lymphoplasmacytoid or lymphoplasmocytoid or lpl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	(plasmacytoid or plasmocytoid) and lymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#3 or #4
6	lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	#5 and #6
8	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] this term only
9	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] this term only
10	(indolent or (b next cell)) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10
12	#1 or #2 or #7 or #8 or #9 or #10 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 26.03.2015

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	((waldenstrom*[Title/Abstract]) OR waldenstroem*[Title/Abstract]) OR primary[Title/Abstract]
3	(macroglobulinemia*[Title/Abstract]) OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	(((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract]) OR lpl[Title/Abstract]
6	((((plasmacytoid[Title/Abstract]) OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
7	(#5) OR #6
8	lymphom*[Title/Abstract]
9	(#7) AND #8
10	((#1) OR #4) OR #9
11	((#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
12	(#10) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract]

	OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
13	(#11) OR #12
14	((#13) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "2015/03/26"[PDAT]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2015

#	Suchfrage
1	waldenstrom macroglobulinemia[MeSH Terms]
2	((waldenstrom*[Title/Abstract] OR waldenstroem*[Title/Abstract]) OR primary[Title/Abstract]
3	(macroglobulinemia*[Title/Abstract]) OR macroglobulinaemia*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	((((lymphoplasmacytic[Title/Abstract] OR lymphoplasmocytic[Title/Abstract]) OR lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) OR lymphoplasmocytoid[Title/Abstract]) OR lpl[Title/Abstract]
6	((((plasmacytoid[Title/Abstract] OR plasmocytoid[Title/Abstract])) AND lymphocytic[Title/Abstract]
7	(#5) OR #6
8	lymphom*[Title/Abstract]
9	(#7) AND #8
10	((#1) OR #4) OR #9
11	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh:NoExp]
12	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh:NoExp]
13	((((indolent[Title/Abstract] OR b cell[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract]
14	((#11) OR #12) OR #13
15	(#10) OR #14
16	(#15) AND (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
17	((#16) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "2015/03/26"[PDAT]))

## Literatur:

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Lymphoma. Clinical Practice Guideline. LYHE-002, Version 8, Stand: Dezember 2014. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care 2014; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>, Zugriff am 24.03.2015.
2. **Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, Police R, Wang J, Ruiz Soto R, Kaye JA, Awan F.** Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14 (5): 343-55.
3. **Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, Matthey F, McCarthy H, McNicholl FP, Rassam SM, Wagner SD, Streetly M, D'Sa S.** Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol 2014; 165 (3): 316-33.
4. **Rourke M, Anderson KC, Ghobrial IM.** Review of clinical trials conducted in Waldenstrom macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial responses in these patients. Leuk Lymphoma 2010; 51 (10): 1779-92.
5. **Vidal L, Gafter GA, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O.** Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): CD009045.