



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

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

**Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Vom 16. März 2017

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	20
6. Anhang .....	29
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	29
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>36</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	36
2. Bewertungsentscheidung .....	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2 Nutzenbewertung .....	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie .....	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36
2.2.4 Therapiekosten .....	36
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>37</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	43
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	44
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	44

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme Janssen Cilag GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG .....	111
5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	118
5.4	Stellungnahme Medac GmbH .....	122
5.5	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	127
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.....	131
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>147</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	147
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	161

## **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**

Der Wirkstoff Ibrutinib wurde am 1. November 2014 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 16. April 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ibrutinib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Ibrutinib zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie 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.

Am 21. Juli 2016 hat der G-BA auf Grundlage von Kapitel 5, § 12 Nr. 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erneut über den Zusatznutzen von Ibrutinib beschlossen.

Am 26. Mai 2016 hat Ibrutinib die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Am 15. Dezember 2016 hat der G-BA auf Grundlage von Kapitel 5, § 8 Nr. 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA über den Zusatznutzen von Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet beschlossen.

Am 25. August 2016 hat Ibrutinib die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. September 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ibrutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 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 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 Fachinformation (Zulassung von 25. August 2016)

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

#### 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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

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

Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab, Prednisolon, Prednison, Venetoclax und Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, wovon auch Bendamustin umfasst ist.

Da die CLL zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome gezählt wird, sind auch die Wirkstoffe Doxorubicin, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin grundsätzlich verordnungsfähig.

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 Anwendungsgebiet CLL 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

Beschlüsse vom 19. März 2015 und vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschlüsse vom 16. April 2015, 15. Oktober 2015, 21. Juli 2016 und vom 15. Dezember 2016 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.

Die Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, 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.

Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ibrutinib (als Monotherapie) sind zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, nach mindestens einer vorangehenden Therapie und wurden vom G-BA einer Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen jedoch nicht belegt.

Der G-BA hat deshalb im geplanten Anwendungsgebiet „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ bestimmt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, liegt ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

## Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, die Ergebnisse der HELIOS-Studie (Studie PCI32765CLL3001) vorgelegt. In der randomisierten, bis zur ersten Interimsanalyse doppelblinden Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab gegenüber dem aktiven Komparator Bendamustin in Kombination mit Rituximab untersucht.

Bendamustin und Rituximab wurden gemäß gängiger Behandlungsprotokolle über insgesamt 6 28-tägige Zyklen in einer von der patientenindividuellen Körperoberfläche abhängigen Dosierung verabreicht. Im Interventionsarm wurde zusätzlich -auch über das Ende der zyklischen BR-Behandlung hinaus- fachinformationskonform 420 mg Ibrutinib p.o. täglich verabreicht; im Kontrollarm ein entsprechendes Placebo. Nach Progress der Erkrankung war es Patienten im Vergleichsarm gestattet in den Interventionsarm zu wechseln.

Den Behandlungsarmen wurden jeweils 289 Patienten randomisiert zugeteilt, stratifiziert nach der Anzahl der Vortherapien (1 vs. > 1) und dem Vorliegen einer Refraktärität auf eine vorherige Purinanaloga-Behandlung. Die Studie wurde an 133 Zentren in 21 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver, gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftiger CLL oder SLL (small lymphocytic lymphoma), die nach mindestens einer systemischen Vortherapie mit mindestens 2 Zyklen eines Chemotherapie-beinhaltenen Regimes ein Rezidiv aufwiesen. Es wurden nur Patienten mit einem ECOG-Performancestatus von  $\leq 1$  untersucht.

Primärer Endpunkt der HELIOS-Studie war das durch ein Independent Review Committee erhobene progressionsfreie Überleben gemäß den Kriterien der IWCLL von 2008. Darüber hinaus wurden unter anderem das Gesamtüberleben, das Ansprechen, die unerwünschten Ereignisse und -mittels der patientenberichteten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 in Verbindung mit dem EORTC-QLQ-CLL16 sowie des EQ-5D-5L- Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Für die Nutzenbewertung werden die Datenschnitte vom 12. Januar 2015 und 1. Oktober 2015 (zu letzterem Datenschnitt wurden in der HELIOS-Studie nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, dem Ansprechen und den unerwünschten Ereignissen erhoben) herangezogen.

Für das Nutzenbewertungsdossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer anhand der Stratifikationsmerkmale eine Teilpopulation der HELIOS-Studie mit Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-Therapie gebildet, da für diese angenommen werden kann, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation hinreichend sicher abgebildet ist. Von den insgesamt 578 in die HELIOS-Studie eingeschlossenen Patienten sind 106 dieser Teilpopulation zuzuordnen (jeweils 53 Patienten im Interventions- und Vergleichsarm).

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer erweiterten Teilpopulation nachgereicht, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien oder solche mit Refraktärität gegenüber einer vorangegangenen Purinanaloga-Therapie umfasst. Für diese Population ist nicht davon auszugehen, dass für alle umfassten Patienten Bendamustin und Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie, darstellt. Für einen nicht bestimmbar-

ren Anteil der Patienten ist davon auszugehen, dass eine andere Therapieoption, wie beispielsweise Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper, geeigneter gewesen wäre. Die nachgereichte, erweiterte Patientenpopulation wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,671 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,442; 1,019]; p-Wert = 0,0595). In der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Teilpopulation liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,43 [95%-KI: 0,21; 0,89]; p = 0,022); die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache betrug im Vergleichsarm 34,5 Monate und wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 1. Oktober 2015 noch nicht erreicht. Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen, die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der vorgelegten Ergebnisse zur Teilpopulation a) insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Ibrutinib zu der Kombination von Bendamustin und Rituximab.

#### Morbidität

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

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der HELIOS-Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach IWCLL-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.

Das PFS (nach IRC-Assessment) war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe zum ersten Datenschnitt gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median noch nicht erreicht vs. 8,6 Monate; HR: 0,243 [95%-KI: 0,139; 0,424]; p < 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt liegen keine Angaben zum PFS nach IRC-Assessment vor.

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 CLL3001 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.

##### *EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Für keine Symptomskala des EORTC-QLQ-C30 wurde ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied festgestellt, weder hinsichtlich einer Verbesserung noch einer Verschlechterung.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zugrunde gelegt, da nachfolgend keine verblindete Erhebung mehr erfolgte und dadurch insbesondere subjektive Endpunkte als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind. Aufgrund dessen und aufgrund der zusätzlichen Verzerrung durch den hohen Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel werden die Ergebnisse der nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte nicht berücksichtigt.

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

Unter Berücksichtigung der Zeit bis zur Verschlechterung oder Zeit bis zur Verbesserung um 7 mm oder 10 mm der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L ergaben sich in der HELIOS-Studie in der herangezogenen Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *FACIT-Fatigue*

Für den Endpunkt Fatigue wurden die Ergebnisse des FACIT-Fatigue zur Zeit bis zur Änderung um 3 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert berücksichtigt. Weder für eine Verbesserung um 3 Punkte (HR: 0,96 [95%-KI: 0,60; 1,55];  $p = 0,869$ ) noch für eine Verschlechterung um 3 Punkte (HR: 1,23 [95%-KI: 0,71; 2,12];  $p = 0,456$ ) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Auch für die Bewertung des Symptoms Fatigue wurden ausschließlich die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt aus den bereits erwähnten Gründen herangezogen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität weder für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, noch hinsichtlich der mittels des FACIT-Fragebogens nochmals erhobenen Fatigue ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab alleine vor.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### *EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELIOS-Studie mittels der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Als klinisch relevanter Unterschied wurde, wie auch bei den Symptomskalen, jeweils eine Änderung um 10 Punkte angesehen.

Ausschließlich für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,54 [95%-KI: 0,29; 0,996];  $p = 0,049$ ). Alle weiteren Funktionsskalen zeigten weder hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung noch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Nutzenbewertung relevant waren auch bezüglich der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts, da später erhobene Ergebnisse aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als weniger aussagekräftig erachtet werden.

In der Gesamtschau liegt ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in der Endpunktkategorie Lebensqualität bei der sozialen Funktion vor.

#### Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der HELIOS-Studie vom 1. Oktober 2015 herangezogen.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Für nahezu alle Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Studienarmen der HELIOS-Studie wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Interventionsarm: 98,1 %, Vergleichsarm: 98,1 %).

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

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR: 0,96 [95%-KI: 0,57; 1,62];  $p = 0,874$ ). Aufgrund fehlender Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse durch unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern verzerrt sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind darüber hinaus aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Behandlungswechsel als potenziell hochverzerrt anzusehen.

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

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR: 0,67 [95%-KI: 0,44; 1,02];  $p = 0,064$ ). Abweichend von den SUEs, die im Median nach 13,4 (Interventionsarm) bzw. 11,4 Monaten (Vergleichsarm) auftraten, traten schwere UEs mit CTCAE-Grad 3/4 im Median bereits nach 2,3 (Interventionsarm) bzw. 1,6 Monaten (Vergleichsarm) auf. Da ein Großteil der SUEs mit CTCAE-Grad 3/4 für die Studienpatienten erstmalig innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, ist von einem geringeren Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen, da in diesem Zeitraum wenige Patienten aufgrund eines Progresses in den Interventionsarm wechselten.

#### *Abbruch wegen UE*

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander (HR: 0,39 [95%-KI: 0,15; 1,01];  $p = 0,052$ ). Die im Dossier vorgelegten Daten sind jedoch nicht vollständig interpretierbar, da daraus nicht hervorgeht, wie viele Abbrüche wegen UEs auf die in beiden Armen angewandte Bendamustin/Rituximab-Therapie zurückzuführen sind. Entsprechende Daten, die eine Zuordnung der Therapieabbrüche zu den einzelnen Therapiekomponenten erlaubt hätten, wurden im Stellungnahmeverfahren nur für die nicht berücksichtigte, erweiterte Teilpopulation, nicht aber für die hier herangezogene Teilpopulation a) nachgereicht.

Da die Ergebnisse in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufzeigten oder nicht hinreichend interpretierbar waren, ist für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein Zusatznutzen der Dreifachkombination nicht belegt.

#### *Fazit*

In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ausschließlich positive Ergebnisse vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt ein einzelnes positives Ergebnis hinsichtlich der sozialen Funktion vor. In Anbetracht der genannten positiven Ergebnisse kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Indikation 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 moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist jedoch nicht gerechtfertigt, da weder eine Heilung der Erkrankung, noch eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben wird kein Ausmaß erreicht, das als erheblich zu werten wäre.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in der vorliegenden Indikation liegt eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie vor. Für die Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation gebildet, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien und Purinanaloga-Refraktärität umfasst. Für diese Patienten kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine geeignete Therapie ist und die Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erfüllt anzusehen sind. Es kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass in der Gesamtstudienpopulation noch weitere Patienten für diese Therapie infrage gekommen wären und hier unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt ist die bewertungsrelevante Studienpopulation mit nur 106 Patienten verhältnismäßig klein und die Ergebnisse sind entsprechend hinsichtlich Ihrer Übertragbarkeit auf die Patienten in der Versorgung mit Unsicherheiten behaftet.

In der zwar auf Grundlage von Stratifikationsfaktoren aber dennoch post-hoc gebildeten Teilpopulation waren zudem einige Patientencharakteristika nicht mehr gleichmäßig in den beiden Studienarmen verteilt. Es zeigten sich Imbalancen insbesondere beim Anteil der Patienten im Rai-Stadium III-IV (30 % im Interventionsarm vs. 43 % im Vergleichsarm) und auch beim Anteil der Patienten mit einer Tumormasse von  $\geq 5$  cm (57 % im Interventionsarm vs. 70 % im Vergleichsarm). Die Ergebnisse für die Teilpopulation sind somit mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.

Es bestehen des Weiteren Unsicherheiten bei der Interpretation der unerwünschten Ereignisse. Wie bereits beschrieben geht aus den vorgelegten Unterlagen der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Bendamustin/Rituximab-Behandlungskomponente beider Studienarme nicht hervor. Zusätzliche Analysen, die diese Unsicherheit adressieren, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den bewertungsrelevanten zweiten Datenschnitt nicht nachgereicht.

Darüber hinaus führt die Entblindung der Studie nach dem ersten Datenschnitt zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse bei allen subjektiven und patientenberichteten Endpunkten. Der hohe Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel trägt, wie bereits bei den einzelnen Endpunkten erwähnt, des Weiteren zu den bestehenden Unsicherheiten bei.

In der Gesamtschau kommt der G-BA aufgrund der genannten Limitationen HELIOS-Studie zu dem Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den vorgelegten Ergebnissen ableitbar ist.

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Für Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Von der als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegten patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes sind neben Bendamustin in Kombination mit Rituximab weitere Chemoimmuntherapien, wie beispielsweise die gängige Kombination von Chlorambucil und Rituximab, umfasst. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse aus der HELIOS-Studie mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, sind keine Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber den weiteren, ebenfalls von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen möglich.

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

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 Ibrutinib vom 21. Juli 2016 entnommen und beruhen auf den Berechnungen im Beschluss zu Idelalisib vom 19. März 2015. Die im Beschluss vom 21. Juli 2016 genannten und hier herangezogenen Spannen für Patienten mit vorbehandelter CLL 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 vorbehandelter CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, wird als plausibel bewertet, ist jedoch mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet. Die Angabe basiert auf den Daten von 3 Registern (Tumorregister Lymphatische Neoplasien, GermanOncology und Deutsche CLL-Studiengruppe). Wegen der vorliegenden Unsicherheit dieser Datengrundlage, beispielsweise aufgrund der unvollständigen Angaben zu Therapien nach mehr als 3 Vorbehandlungen, ist eine präzisere Angabe des Anteils aller vorbehandelten CLL-Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie in Frage kommt, nicht möglich. Es wird als plausible Näherung erachtet, dass 75% der vorbehandelten Patienten für eine Chemotherapie als nächste Behandlung infrage kommen (siehe auch Tragende Gründe zum Beschluss zu Ibrutinib vom 21. Juli 2016). Eine Unterteilung in Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und Patienten, für die dies nicht der Fall ist, ist auf Grundlage der vorliegenden Daten ebenso wenig möglich.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib ) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2017):

[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 nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie 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: 15. Februar 2017).

### 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.

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
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 <sup>2</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> ~ 132,3 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>3</sup>				
Bendamustin + Rituximab (BR) <sup>4</sup>				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m <sup>2</sup> ~ 132,3 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 708,8 mg	6 Zyklen	1	6

<sup>2</sup> In Zyklus 1 abweichend hiervon an den Tagen 2 und 3.

<sup>3</sup> Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

<sup>4</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
	Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg			
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) <sup>5</sup>				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38,2 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) <sup>6</sup>				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m <sup>2</sup> ~ 47,3 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 250 mg/m <sup>2</sup> ~ 472,5 mg	6 Zyklen	3	18
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m <sup>2</sup> ~ 708,8 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m <sup>2</sup> ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6

<sup>5</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>6</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.

### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>7</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>8</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>3</sup>			
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) <sup>9</sup>			
Fludarabin	25 mg/ml	1 x 2 ml	3 x 1 Durchstechflasche
Fludarabin	25 mg/ml	5 x 2 ml	3 x 5 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	6 x 500 mg	3 x 6 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	2 x 100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	1 x 500 mg	11 Durchstechflaschen

### 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.

<sup>7</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>8</sup> Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

<sup>9</sup> Grundlage für die Berechnung ist der Gesamtverbrauch für eine vollständige Behandlung über 6 Zyklen.

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.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ibrutinib	8 952,95 € 140 mg, 120 Tabletten	8 951,18 € [1,77 € <sup>10</sup> ]
Bendamustin	374,48 € 25 mg, 5 Durchstechflaschen	355,46 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 17,25 € <sup>11</sup> ]
Rituximab 100 mg	840,19 € 100 mg, 2 Durchstechflaschen	775,32 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 63,10 € <sup>11</sup> ]
Rituximab 500 mg	2 044,49 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	1 886,74 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 155,98 € <sup>11</sup> ]
Chlorambucil	137,42 € 2 mg, 50 Tabletten	66,86 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 68,79 € <sup>11</sup> ]
Fludarabin 1 x 2 ml	118,20 € 2 ml, 1 Durchstechflasche	111,34 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 5,09 € <sup>11</sup> ]
Fludarabin 5 x 2 ml	550,52 € 2 ml, 5 Durchstechflaschen	522,91 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 25,84 € <sup>11</sup> ]
Cyclophosphamid 6 x 500 mg	81,92 € 500 mg, 6 Durchstechflaschen	76,22 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 3,93 € <sup>11</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

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

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

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 hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### 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.

### **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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. Mai 2016, eingegangen am 12. Mai 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. September 2016 statt.

Am 22. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. September 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 28. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

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 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

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 Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leu- kämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 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 2. Februar 2017 (BAnz AT 13.03.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ibrutinib

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT 10.04.2017 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):**

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

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

#### **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:**

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie CLL3001<sup>12</sup>

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
2. Datenschnitt (01.10.2015)	5 3	n. e. k. A.	53	34,49 [12,56; 34,49] k. A.	0,43 [0,21; 0,89]; 0,022 <sup>b, c</sup>
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben					
1. Datenschnitt (12.01.2015), IRC	53	n. e. k. A.	53	8,6 [k. A.] k. A.	0,243 [0,14; 0,42]; < 0,0001 <sup>d</sup>
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung <sup>e, f</sup>					
Fatigue	53	n. e. 25 (47,2)	53	n. e. 25 (47,2)	1,0 [0,57; 1,73]; 0,987
Übelkeit und Erbrechen	53	n. e. 11 (20,8)	53	n. e. 6 (11,3)	1,93 [0,72; 5,23]; 0,194
Schmerzen	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 21 (39,6)	0,97 [0,53; 1,79]; 0,921
Dyspnoe	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 18 (34,0)	0,93 [0,48; 1,83]; 0,841
Schlaflosigkeit	53	19,6 26 (49,1)	53	4,0 28 (52,8)	0,97 [0,57; 1,65]; 0,902
Appetitverlust	53	n. e. 14 (26,4)	53	n. e. 17 (32,1)	0,87 [0,43; 1,76]; 0,687
Obstipation	53	n. e. 9 (17,0)	53	n. e. 14 (26,4)	0,63 [0,27; 1,46]; 0,283
Diarrhö	53	n. e. 10 (18,9)	53	n. e. 5 (9,4)	2,09 [0,72; 6,13]; 0,177
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>e, f</sup>					
Fatigue	53	6,5 [k. A.] 32 (60,4)	53	7,1 [k. A.] 29 (54,7)	1,19 [0,72; 1,97]; 0,498

<sup>12</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-60).

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Mona- ten [95 %-KI] Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Mona- ten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Übelkeit und Erbrechen	53	11,4 [k. A.] 26 (49,1)	53	n. e. 19 (35,8)	1,56 [0,87; 2,82]; 0,140
Schmerzen	53	n. e. 22 (41,5)	53	13,9 [k. A.] 26 (49,1)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,474
Dyspnoe	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 15 (28,3)	1,57 [0,81; 3,05]; 0,180
Schlaflosigkeit	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 12 (22,6)	1,44 [0,68; 3,04]; 0,341
Appetitverlust	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 16 (30,2)	1,11 [0,56; 2,20]; 0,767
Obstipation	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 10 (18,9)	1,68 [0,76; 3,71]; 0,197
Diarrhö	53	n. e. 15 (28,3)	53	n. e. 19 (35,8)	0,78 [0,40; 1,54]; 0,473
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f, g</sup></b>					
	53	14,5 [k. A.] 27 (50,9)	53	n. e. 25 (47,2)	1,23 [0,71; 2,12]; 0,456
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verbesserung<sup>f, g</sup></b>					
	53	6,5 [k. A.] 34 (64,2)	53	2,9 [k. A.] 33 (62,3)	0,96 [0,60; 1,55]; 0,869
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
MID 7 mm	53	n. e. 24 (45,3)	53	9,0 [k. A.] 29 (54,7)	0,80 [0,47; 1,38]; 0,428
MID 10 mm	53	n. e. 21 (39,6)	53	12 27 (50,9)	0,72 [0,41; 1,28]; 0,264
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verbesserung</b>					
MID 7 mm	53	5,8 [k. A.] 33 (62,3)	53	6,5 [k. A.] 29 (54,7)	1,18 [0,72; 1,95]; 0,508
MID 10 mm	53	11,1 [k. A.] 29 (54,7)	53	14,6 [k. A.] 27 (50,9)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,715
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesund- heitszustand	53	8,3 [k. A.] 28 (52,8)	53	14,7 [k. A.] 27 (50,9)	1,13 [0,67; 1,92]; 0,654
Rollenfunktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,0 [0,56; 1,78]; > 0,999

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
emotionale Funktion	53	n. e. 22 (41,5)	53	n. e. 19 (35,8)	1,22 [0,66; 2,26]; 0,521
körperliche Funktion	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 22 (41,5)	0,91 [0,49; 1,66]; 0,746
kognitive Funktion	53	n. e. 19 (35,8)	53	n. e. 18 (34,0)	1,06 [0,56; 2,01]; 0,867
soziale Funktion	53	n. e. 24 (45,3)	53	n. e. 21 (39,6)	1,22 [0,68; 2,19]; 0,508
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesundheitszustand	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 19 (35,8)	0,89 [0,46; 1,72]; 0,737
Rollenfunktion	53	8,5 [k. A.] 29 (54,7)	53	n. e. 22 (41,5)	1,46 [0,84; 2,55]; 0,179
emotionale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 17 (32,1)	0,97 [0,49; 1,92]; 0,931
körperliche Funktion	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 24 (45,3)	0,85 [0,47; 1,53]; 0,595
kognitive Funktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,09 [0,61; 1,94]; 0,771
soziale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	7,1 [k. A.] 27 (50,9)	0,54 [0,29; 0,996]; 0,049
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UE <i>ergänzend</i>	52	0,1 <sup>i</sup> [k. A.] 51 (98,1)	53	0,2 <sup>i</sup> [k. A.] 52 (98,1)	–
SUE	52	13,4 <sup>i</sup> [k. A.] 37 (71,2)	53	11,4 <sup>i</sup> [k. A.] 25 (47,2)	0,96 [0,57; 1,62]; 0,874 <sup>j</sup>
Abbruch wg. UE	vorgelegte Daten unvollständig <sup>k</sup>				
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	52	2,3 <sup>i</sup> [k. A.] 46 (88,5)	53	1,6 <sup>i</sup> [k. A.] 48 (90,6)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,064 <sup>j</sup>

a: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien.

b: Ergebnis nach Zensierung bei Behandlungswechsel HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,17; 0,73]; 0,004.

c: Effekt zum 1. Datenschnitt (12.01.2015): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,18; 0,88]; 0,022.

d: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.

e: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um ≥ 10 Punkte ggü. dem Ausgangswert.

f: verwendeter Datenschnitt: 12.01.2015.

g: Zeit bis zur Verschlechterung / Verbesserung des Scores um ≥ 3 Punkte ggü. dem Ausgangswert.

h: verwendeter Datenschnitt: 01.10.2015.

i: Berechnung des IQWiG der Wochenangaben in Monate.

j: HR, 95 %-KI und p-Wert aus nicht stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.

k: Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor, nicht jedoch für die BR-Komponente beider Arme (Ergebnisse nicht statistisch signifikant; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,15; 1,01]; 0,052). Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.

Verwendete Abkürzungen:

BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

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

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

a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

und

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

ca. 1 500 bis 5 600 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib ) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2017):

[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 nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ibrutinib	81 679,52 €
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	109 316,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>13</sup>	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	27 636,68 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	22 639,08 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	1 902,75 €
Cyclophosphamid	228,66 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	24 436,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15.02.2017)

<sup>13</sup> Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					3 342 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 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 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **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  
(neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie;  
in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 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 2. Februar 2017 (BANz AT 13.03.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Ibrutinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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:

a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:



a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patienten-individuell optimierte Therapie darstellt

Tabelle 1: Ergebnisse der Studie CLL3001<sup>1</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		IBR vs. BR HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
2. Datenschnitt (1. Oktober 2015)	53	n. e. k. A.	53	34,49 [12,56; 34,49] k. A.	0,43 [0,21; 0,89]; 0,022 <sup>b, c</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
1. Datenschnitt (12. Januar 2015), IRC	53	n. e. k. A.	53	8,6 [k. A.] k. A.	0,243 [0,14; 0,42]; < 0,0001 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verbesserung<sup>e, f</sup></b>					
Fatigue	53	n. e. 25 (47,2)	53	n. e. 25 (47,2)	1,0 [0,57; 1,73]; 0,987
Übelkeit und Erbrechen	53	n. e. 11 (20,8)	53	n. e. 6 (11,3)	1,93 [0,72; 5,23]; 0,194
Schmerzen	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 21 (39,6)	0,97 [0,53; 1,79]; 0,921
Dyspnoe	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 18 (34,0)	0,93 [0,48; 1,83]; 0,841
Schlaflosigkeit	53	19,6 26 (49,1)	53	4,0 28 (52,8)	0,97 [0,57; 1,65]; 0,902
Appetitverlust	53	n. e. 14 (26,4)	53	n. e. 17 (32,1)	0,87 [0,43; 1,76]; 0,687
Obstipation	53	n. e. 9 (17,0)	53	n. e. 14 (26,4)	0,63 [0,27; 1,46]; 0,283
Diarrhö	53	n. e. 10 (18,9)	53	n. e. 5 (9,4)	2,09 [0,72; 6,13]; 0,177
<b>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>e, f</sup></b>					
Fatigue	53	6,5 [k. A.] 32 (60,4)	53	7,1 [k. A.] 29 (54,7)	1,19 [0,72; 1,97]; 0,498
Übelkeit und Erbrechen	53	11,4 [k. A.] 26 (49,1)	53	n. e. 19 (35,8)	1,56 [0,87; 2,82]; 0,140
Schmerzen	53	n. e. 22 (41,5)	53	13,9 [k. A.] 26 (49,1)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,474
Dyspnoe	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 15 (28,3)	1,57 [0,81; 3,05]; 0,180
Schlaflosigkeit	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 12 (22,6)	1,44 [0,68; 3,04]; 0,341
Appetitverlust	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 16 (30,2)	1,11 [0,56; 2,20]; 0,767
Obstipation	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 10 (18,9)	1,68 [0,76; 3,71]; 0,197
Diarrhö	53	n. e. 15 (28,3)	53	n. e. 19 (35,8)	0,78 [0,40; 1,54]; 0,473

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A16-60).



Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		IBR vs. BR HR [95 %-KJ]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KJ] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KJ] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>f, g</sup></b>					
	53	14,5 [k. A.] 27 (50,9)	53	n. e. 25 (47,2)	1,23 [0,71; 2,12]; 0,456
<b>FACIT-Fatigue – Zeit bis zur Verbesserung<sup>f, g</sup></b>					
	53	6,5 [k. A.] 34 (64,2)	53	2,9 [k. A.] 33 (62,3)	0,96 [0,60; 1,55]; 0,869
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
MID 7 mm	53	n. e. 24 (45,3)	53	9,0 [k. A.] 29 (54,7)	0,80 [0,47; 1,38]; 0,428
MID 10 mm	53	n. e. 21 (39,6)	53	12 27 (50,9)	0,72 [0,41; 1,28]; 0,264
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)<sup>f</sup> – Zeit bis zur Verbesserung</b>					
MID 7 mm	53	5,8 [k. A.] 33 (62,3)	53	6,5 [k. A.] 29 (54,7)	1,18 [0,72; 1,95]; 0,508
MID 10 mm	53	11,1 [k. A.] 29 (54,7)	53	14,6 [k. A.] 27 (50,9)	1,10 [0,65; 1,86]; 0,715
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verbesserung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesundheitszustand	53	8,3 [k. A.] 28 (52,8)	53	14,7 [k. A.] 27 (50,9)	1,13 [0,67; 1,92]; 0,654
Rollenfunktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,0 [0,56; 1,78]; > 0,999
emotionale Funktion	53	n. e. 22 (41,5)	53	n. e. 19 (35,8)	1,22 [0,66; 2,26]; 0,521
körperliche Funktion	53	n. e. 20 (37,7)	53	n. e. 22 (41,5)	0,91 [0,49; 1,66]; 0,746
kognitive Funktion	53	n. e. 19 (35,8)	53	n. e. 18 (34,0)	1,06 [0,56; 2,01]; 0,867
soziale Funktion	53	n. e. 24 (45,3)	53	n. e. 21 (39,6)	1,22 [0,68; 2,19]; 0,508
<b>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>e, f</sup></b>					
globaler Gesundheitszustand	53	n. e. 17 (32,1)	53	n. e. 19 (35,8)	0,89 [0,46; 1,72]; 0,737
Rollenfunktion	53	8,5 [k. A.] 29 (54,7)	53	n. e. 22 (41,5)	1,46 [0,84; 2,55]; 0,179
emotionale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	n. e. 17 (32,1)	0,97 [0,49; 1,92]; 0,931
körperliche Funktion	53	n. e. 21 (39,6)	53	n. e. 24 (45,3)	0,85 [0,47; 1,53]; 0,595
kognitive Funktion	53	n. e. 23 (43,4)	53	n. e. 23 (43,4)	1,09 [0,61; 1,94]; 0,771
soziale Funktion	53	n. e. 16 (30,2)	53	7,1 [k. A.] 27 (50,9)	0,54 [0,29; 0,996]; 0,049



Endpunktkategorie Endpunkt	Ibrutinib + BR		BR		IBR vs. BR HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen <sup>h</sup>					
UE ergänzend	52	0,1 <sup>i</sup> [k. A.] 51 (98,1)	53	0,2 <sup>i</sup> [k. A.] 52 (98,1)	–
SUE	52	13,4 <sup>i</sup> [k. A.] 37 (71,2)	53	11,4 <sup>i</sup> [k. A.] 25 (47,2)	0,96 [0,57; 1,62]; 0,874 <sup>j</sup>
Abbruch wegen UE	vorgelegte Daten unvollständig <sup>k</sup>				
schwere UE (CTCAE ≥ 3)	52	2,3 <sup>i</sup> [k. A.] 46 (88,5)	53	1,6 <sup>i</sup> [k. A.] 48 (90,6)	0,67 [0,44; 1,02]; 0,064 <sup>j</sup>

- a: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien.
- b: Ergebnis nach Zensierung bei Behandlungswechsel HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,35 [0,17; 0,73]; 0,004.
- c: Effekt zum 1. Datenschnitt (12. Januar 2015): HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,18; 0,88]; 0,022.
- d: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.
- e: Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
- f: verwendeter Datenschnitt: 12. Januar 2015.
- g: Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung des Scores um ≥ 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.
- h: verwendeter Datenschnitt: 1. Oktober 2015.
- i: Berechnung des IQWiG der Wochenangaben in Monate.
- j: HR, 95 %-KI und p-Wert aus nicht stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.
- k: Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Angaben zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo vor, nicht jedoch für die BR-Komponente beider Arme (Ergebnisse nicht statistisch signifikant; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,15; 1,01]; 0,052). Angaben zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe liegen nicht vor.

Verwendete Abkürzungen:

BR: Bendamustin + Rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 5 Level; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

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

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

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

und

- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt

ca. 1 500 bis 5 600 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2017):

[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<sup>®</sup>) soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Ibrutinib	81 679,52 €
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	109 316,20 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>2</sup></b>	
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>	
Bendamustin	5 331,90 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	27 636,68 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	22 639,08 €
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>	
Fludarabin	1 902,75 €
Cyclophosphamid	228,66 €
Rituximab	22 304,78 €
Gesamt	24 436,19 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Bendamustin + Rituximab (BR)</b>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
<b>Chlorambucil + Rituximab (ClbR)</b>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
<b>Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</b>					

<sup>2</sup> Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					3 342 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 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 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. September 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. Januar 2017 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 zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze)  
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet - Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

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

### Dossier

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/265/>

02.01.2017

## Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262)

- **Modul 1 (235,5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1698/2016-09-22\\_Modul1\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1698/2016-09-22_Modul1_ibrutinib.pdf))
- **Modul 2 (200,9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1699/2016-09-22\\_Modul2\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1699/2016-09-22_Modul2_ibrutinib.pdf))
- **Modul 3 (1.008,4 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22\\_Modul3A\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1700/2016-09-22_Modul3A_ibrutinib.pdf))
- **Modul 4 (6,1 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1701/2016-09-22\\_Modul%204A\\_ibrutinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1701/2016-09-22_Modul%204A_ibrutinib.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,3 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1703/Informationen-zVT\\_ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1703/Informationen-zVT_ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (Imbruvica®)

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin/Rituximab für erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lautet:

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

Stand der Information: Juli 2016

*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 02.01.2017 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (641,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG\\_ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/265/>

02.01.2017

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2017
- Mündliche Anhörung: 06.02.2017  
Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 per E-Mail  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<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](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 Ärztgesellschaften 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 **23.01.2017** 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-%202016-10-01-D-262>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibrutinib - 2016-10-01-D-262*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.02.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 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: Mitte März 2017). 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/)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/>)
- [Verfahren vom 01.08.2015 \(Verfahren eingestellt\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/181/)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/181/>)
- [Verfahren vom 01.02.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/>)
- [Verfahren vom 01.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2017 um 16:00Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 10.01.2017

#### **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	23.01.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	16.01.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2017
medac GmbH	20.01.2017
Roche Pharma AG	23.01.2017
DGHO	23.01.2017

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Eisele, Hr. Dr..	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tomeczkowski, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Graebert, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Baierl, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Unnebrink, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Levin, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Hog, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hoffmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.						
Stilgenbauer, Hr. Prof.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme Janssen Cilag GmbH

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Ibrutinib/IMBRUVICA® in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 02.01.2017 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 Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Ibrutinib + BR) gemäß § 35a SGB V.</p> <p>Die Zulassung lautet: IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p>Der <b>therapeutische Bedarf</b> bei vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, ergibt sich in erster Linie aus der <b>begrenzten Anzahl therapeutischer Möglichkeiten</b>, die zudem aufgrund ihrer <b>Nebenwirkungen</b> nicht für alle Patienten infrage kommen und für die es bisher <b>keinen Nachweis für eine Verlängerung des Überlebens</b> der Patienten gibt.</p> <p>Ibrutinib ist für die Versorgung von CLL-Patienten der erste verfügbare <b>Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase</b>. Als oral einzunehmendes 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 als Monotherapie nach der Induktionsphase</b> entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankenhausbesuche.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib wird auf Basis der <b>randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie</b> CLL3001 (HELIOS), in der Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin/Rituximab (BR) gegen BR verglichen worden ist, durchgeführt. Die Bewertung erfolgt für</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist.</li><li>- Bei diesen Patienten wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</li></ul> <p><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Studie CLL3001 sieht das IQWiG nur eine eingeschränkte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da die Gabe von BR nicht für alle Patienten der Studie die patientenindividuell optimierte Therapie war. Nur für Patienten mit CLL, die refraktär auf eine Purinanaloga-Vortherapie waren und die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, sei BR eine patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab. In dieser Population sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib + BR gegenüber BR, einer Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die BR-Population ergebe sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein positiver Effekt durch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dem positiven Effekt zum Gesamtüberleben würde kein negativer Effekt entgegenstehen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patienten mit 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen), würden keine verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sind die von Janssen verwendeten Kriterien grundsätzlich geeignet, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Therapie darstellt. Zwar ist davon auszugehen, dass für einzelne Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, ebenfalls BR die geeignete Therapie darstellt. Dieser Fehler wird jedoch nicht als so groß erachtet, dass er die Eignung der BR-Population für die Nutzenbewertung infrage stellen würde.</p> <p>Um den Zusatznutzen auch für die vom IQWiG erwähnten Patienten zu zeigen, die nicht von der BR-Population erfasst waren, für die aber BR ebenfalls die geeignete Therapie darstellt, legt Janssen in der vorliegenden Stellungnahme Ergebnisse einer erweiterten BR-Population vor. Diese Population wurde ebenfalls, wie die im Dossier dargestellte BR-Population, anhand der Stratifizierungsfaktoren definiert, so dass auch hier die Randomisierung erhalten wird. Die Patienten dieser Population waren entweder refraktär auf eine Purinanaloga-Vortherapie oder hatten 2 Vortherapien. In der Population der refraktären Patienten waren somit auch Patienten mit nur einer Vortherapie enthalten. Versorgungsdaten aus Deutschland zeigen, dass diese Patienten BR als Folgetherapie bekommen. Beides stellen somit verschiedene Herangehensweisen für die Operationalisierung der BR-Eignung zum Zwecke der Studiendatenanalyse dar. Die Ergebnisse dieser erweiterten BR-Population sind konsistent mit der BR-Population, so dass die Schlussfolgerung zulässig ist, dass für alle vorbehandelten Patienten, für die BR die geeignete Therapie darstellt, von der Kombinationstherapie Ibrutinib + BR profitieren.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse zum Zusatznutzen der BR-Population und der erweiterten BR-Population sind insofern <b>auf alle Patienten zu übertragen, für die BR nach ihrer Erstlinienbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt. Diese Patienten profitieren nach dem jetzigen Datenstand mindestens von einer Lebensverlängerung in Höhe von 14 Monaten.</b></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden 2 weitere aktuelle Datenschnitte vorgelegt. In diesen Datenschnitten sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben jeweils in der gesamten Studienpopulation, in der erweiterten BR-Population und in der BR-Population statistisch signifikant und das, <b>obwohl die Ergebnisse durch das Cross-over der Placebo-Patienten in den Ibrutinib-Arm zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt</b> waren. Die neuen Datenschnitte bestätigen darüber hinaus, dass den positiven Effekten keine negativen Effekte gegenüberstehen.</p> <p>Da in den aktuellen Datenschnitten das Gesamtüberleben auch in der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant ist, ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, nach einer Vortherapie von der Kombinationstherapie Ibrutinib + BR profitieren.</p> <p>Aus Sicht von Janssen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• liegt übereinstimmend mit dem IQWiG für die BR-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</li><li>• liegt auch für eine erweiterte BR-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</li><li>• wird der Zusatznutzen durch 2 weitere vorgelegte Datenschnitte bestätigt.</li></ul> <p><b>Durch die vorgelegten neuen Datenschnitte und durch die erweiterte BR-Population ist der Hinweis auf einen beträchtlichen Zu-</b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>satznutzen auf alle vorbehandelten Patienten mit CLL zu übertragen, für die BR die patientenindividuell optimierte Therapie in Deutschland darstellt.</b>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Z. 9	<p><b><u>Patientenpopulation und neue Datenschnitte HELIOS-Studie</u></b></p> <p>In Abschnitt 2.3.1 „Eingeschlossene Studien“ trifft das IQWiG die Aussage, dass der Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit BR nur auf Grundlage der vom pU definierten BR-Population der Studie HELIOS bewertet werden kann:</p> <p><i>„Die vom pU verwendeten Kriterien sind grundsätzlich geeignet, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Therapie darstellt. Zwar ist davon auszugehen, dass für einzelne Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, ebenfalls BR die geeignete Therapie darstellt. Dieser Fehler wird jedoch nicht als so groß erachtet, dass er die Eignung der BR-Population für die vorliegende Nutzenbewertung infrage stellen würde.</i></p> <p><i>Die vom pU vorgelegte Evidenz erlaubt damit Aussagen zum Zusatznutzen von Ibrutinib + BR für diejenige Untergruppe der Patienten, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben und für die BR die patientenindividuelle optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab darstellt. Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patienten mit nur 1 Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen), legt der pU keine verwertbaren Daten vor.“</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass in der HELIOS-Studie Teilnehmer eingeschlossen waren, für die BR die optimierte Therapie darstellte, die aber nicht die im Dossier verwendete strenge und vom IQWiG als grundsätzlich geeignet erachtete Definition der BR Population erfüllten.</p> <p>Deutsche Versorgungsdaten zeigen, dass auch diejenigen Patienten, die auf eine Purin-Analoga-Vortherapie in der Erstlinie refraktär waren, als geeignete nachfolgende Therapieoption eine BR-Therapie erhalten. Auch für Patienten, die zwar nicht auf eine Purin-Analoga-Vortherapie refraktär waren, aber mindestens zwei Vortherapien hatten, zeigen die Daten, dass diese spätestens in der Drittlinie eine BR-Therapie als die geeignete Chemo-Immuntherapie erhalten, wenn sie diese nicht schon vorher erhalten hatten. Aus diesem Grund werden nachfolgend zusätzlich zu der im Dossier definierten BR-Population Ergebnisse der Patienten dargestellt, die entweder auf eine Purin-Analoga-Vortherapie in der Erstlinie refraktär waren, <b>oder</b> die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten. Diese Population wird im Folgenden als „<b>erweiterte BR-Population</b>“ bezeichnet.</p> <p>Sowohl die Refraktärität auf eine Purin-Analoga-Vortherapie (ja vs. nein) als auch die Anzahl der Vortherapien (1 vs. &gt; 1) waren Strati-</p>	<p>Für das Nutzenbewertungsdossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer anhand der Stratifikationsmerkmale eine Teilpopulation der HELIOS-Studie mit Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-Therapie gebildet, da für diese angenommen werden kann, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation hinreichend sicher abgebildet ist. Von den insgesamt 578 in die HELIOS-Studie eingeschlossenen Patienten sind 106 dieser Teilpopulation zuzuordnen (jeweils 53 Patienten im Interventions- und Vergleichsarm).</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer erweiterten Teilpopulation nachgereicht, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien oder solche mit Refraktärität gegenüber einer vorangegangenen Purinanaloga-Therapie umfasst. Für diese Population ist nicht davon auszugehen, dass für alle umfassten Patienten Bendamustin und Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, und damit die zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fizierungsfaktoren in der HELIOS-Studie, so dass bei Betrachtung beider Subpopulationen ein Erhalt der Randomisierung und somit eine Minimierung des Verzerrungspotenzials gegeben ist.</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <p>Für die Studie HELIOS (CLL3001) liegen zwei weitere Datenschnitte nach einer medianen Follow up-Zeit von 34,8 (3. Datenschnitt) bzw. 37,2 Monaten (4. Datenschnitt) vor.</p> <p>Insgesamt liegen nun folgende Datenschnitte vor</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Cut-Off Datum: 12. Januar 2015</b> (Safety and Efficacy data for interim analysis per protocol)</li> <li>2. <b>Cut-Off Datum: 01. Oktober 2015</b> (Safety and Efficacy update for Type II variation application submission to European Medicines Agency)</li> <li>3. <b>Cut-Off Datum: 12. Juli 2016</b> (Safety and Efficacy update / 3 year follow-up)</li> <li>4. <b>Cut-Off Datum: 12. Nov 2016</b> (Safety data for DSUR/PSUR submission to health authorities)</li> </ol> <p>Es werden nachfolgend die aktuellen Daten für die patientenrelevanten Endpunkte <i>Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben</i> sowie <i>Nebenwirkungen</i> für folgende Populationen präsentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BR-Population (Refraktär auf Purin-Analoga-Vortherapie</li> </ul>	<p>ßige Vergleichstherapie, darstellt. Für einen nicht bestimmbar Anteil der Patienten ist davon auszugehen, dass eine andere Therapieoption, wie beispielsweise Chlorambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper, geeigneter gewesen wäre. Die nachgereichte, erweiterte Patientenpopulation wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Datenschnitte vom 12. Januar 2015 und 1. Oktober 2015 (zu letzterem Datenschnitt wurden in der HELIOS-Studie nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, dem Ansprechen und den unerwünschten Ereignissen erhoben) herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und mindesten zwei Vortherapien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>erweiterte BR-Population (Refraktär auf Purin-Analoga-Vortherapie oder mindestens zwei Vortherapien)</li> </ul> <p>Für den dritten Datenschnitt liegen zusätzlich Daten zur Symptomatik (krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30) vor.</p> <p>Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der HELIOS-Studie für beide Datenschnitte, sämtliche Kaplan-Meier-Kurven, Subgruppenanalysen sowie alle hier nicht gezeigten Analysen aller Populationen können dem Anhang entnommen werden (1).</p> <p><b><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></b></p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse der Studie CLL3001 zum Gesamtüberleben, dritter und vierter Datenschnitt</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,671 [95%-</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)
<b>Studienarm</b>		<b>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</b>	<b>Gesamtüberleben (Monate, Median)</b>	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	Konfidenzintervall (KI): 0,442; 1,019]; p-Wert = 0,0595). In der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Teilpopulation liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,43 [95%-KI: 0,21; 0,89]; p = 0,022); die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache betrug im Vergleichsarm 34,5 Monate und wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 1. Oktober 2015 noch nicht erreicht. Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen, die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>					
<b>ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>					
Ibrutinib + BR	53	n. e.	0,545 (0,298; 0,995); 0,0447		
Placebo + BR	53	34,492			
<b>ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>					
Ibrutinib + BR	53	n. e.	0,422 (0,215; 0,827); 0,0100		
Placebo + BR	53	34,492			
<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>					
<b>ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>					
Ibrutinib + BR	53	n. e.	0,539 (0,300; 0,967); 0,0352		
Placebo + BR	53	34,492			
<b>ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>					
Ibrutinib + BR	53	n. e.	0,418		

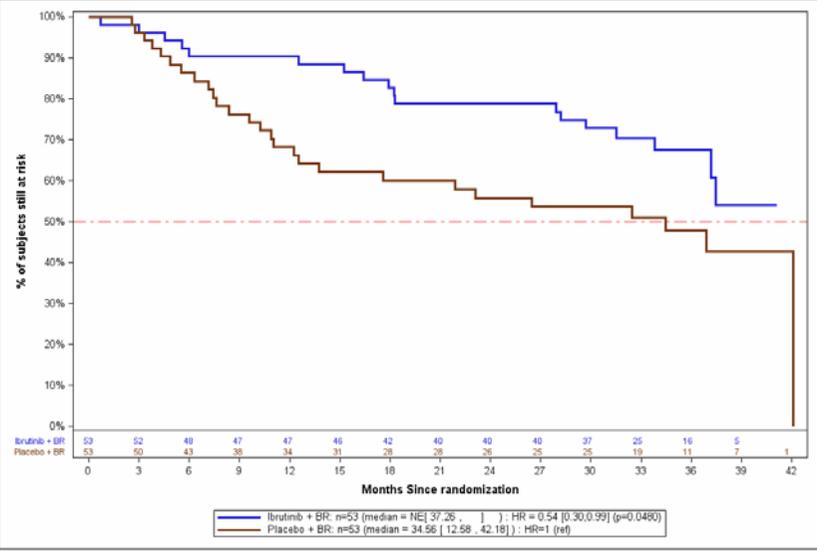
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Placebo + BR	53	34,49	(0,214; 0,819); 0,0093	
	<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>				
	<b>ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>				
	Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,620 (0,406; 0,946); 0,0253	
	Placebo + BR	170	n. e.		
	<b>ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>				
	Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,612 (0,380; 0,985); 0,0414	
	Placebo + BR	170	n. e.		
	<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>				
	<b>ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>				
	Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,578 (0,383; 0,872); 0,0081	
	Placebo + BR	170	n. e.		
	<b>ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei Cross-over in den Ibrutinib + BR-Arm</b>				
	Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,610 (0,379; 0,981); 0,0398	
	Placebo + BR	170	n. e.		

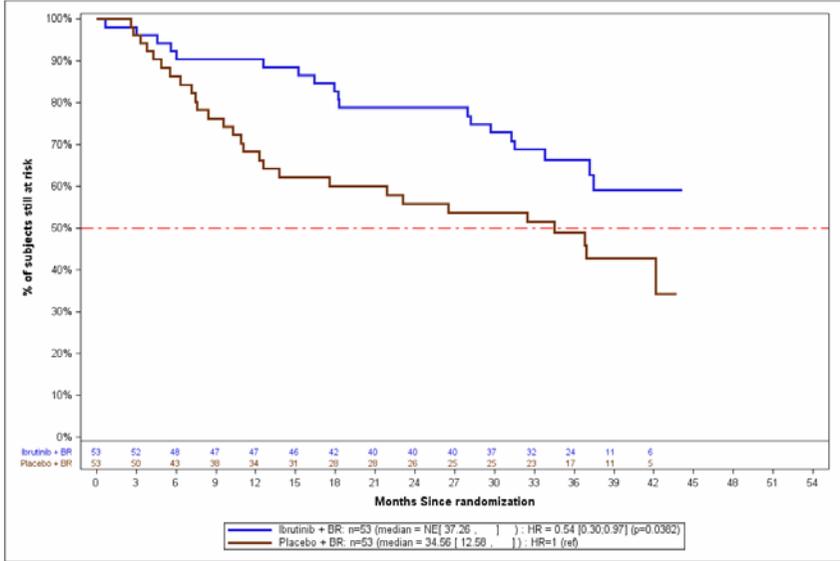
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Quelle: (1)</p> <p><u>BR-Population, dritter Datenschnitt</u></p> <p>Für die Studienteilnehmer der BR-Population zeigte sich sowohl für die ITT-Analyse [HR (95 %-KI): 0,545 (0,298; 0,995); p = 0,0447], als auch für die Analyse mit Zensierung bei <i>Cross-over</i> [HR (95 %-KI): 0,422 (0,215; 0,827); p = 0,0100] ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Teilnehmer des Ibrutinib + BR-Arms gegenüber Teilnehmern des Placebo + BR-Arms (Tabelle 1, Abbildung 1).</p>	

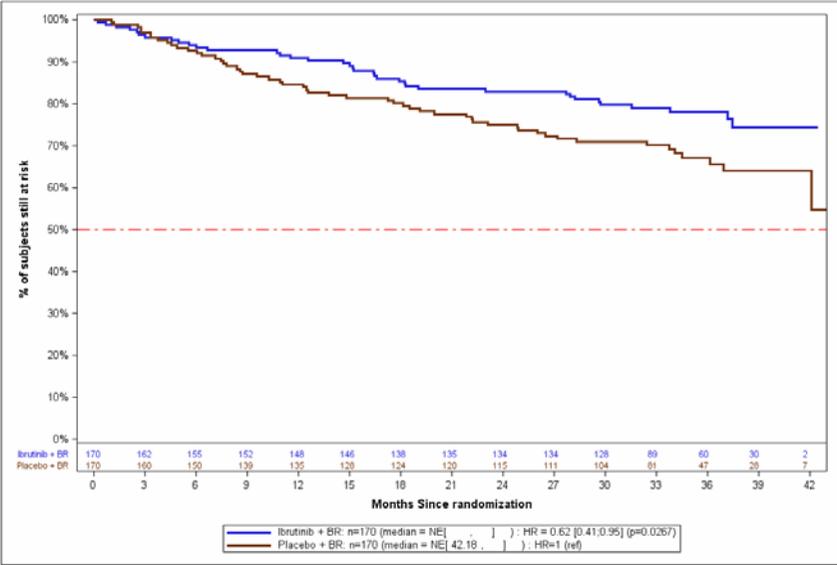
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, BR-Population, dritter Datenschnitt (1)</p> <p><u>BR-Population, vierter Datenschnitt</u></p> <p>Es zeigte sich zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts für Studienteilnehmer der BR-Population sowohl für die ITT-Analyse [HR (95 %-KI): 0,539 (0,300; 0,967); p = 0,0352], als auch für die Analyse mit Zensierung bei Cross-over [HR (95 %-KI): 0,418 (0,214;</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<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>0,819); p = 0,0093] ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Teilnehmer des Ibrutinib + BR-Arms gegenüber Teilnehmern des Placebo + BR-Arms (Tabelle 1, Abbildung 2).</p>  <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, BR-Population, vierter Datenschnitt (1)</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts zeigte sich für die Stu-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<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>dienteilnehmer, welche entweder refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mindestens zwei Vortherapien hatten sowohl für die ITT-Analyse [HR (95 %-KI): 0,620 (0,406; 0,946); p = 0,0253], als auch für die Analyse mit Zensierung bei <i>Cross-over</i> [HR (95 %-KI): 0,612 (0,380; 0,985); p = 0,0414] ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Studienteilnehmer des Ibrutinib + BR-Arms gegenüber Studienteilnehmern des Placebo + BR-Arms (Tabelle 1, Abbildung 3).</p>  <table border="1" data-bbox="300 1267 1137 1315"> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>170</td> <td>162</td> <td>155</td> <td>152</td> <td>148</td> <td>146</td> <td>138</td> <td>135</td> <td>134</td> <td>134</td> <td>128</td> <td>89</td> <td>60</td> <td>30</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>170</td> <td>160</td> <td>150</td> <td>139</td> <td>135</td> <td>120</td> <td>124</td> <td>120</td> <td>115</td> <td>111</td> <td>104</td> <td>81</td> <td>47</td> <td>26</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>24</td> <td>27</td> <td>30</td> <td>33</td> <td>36</td> <td>39</td> <td>42</td> </tr> </table> <p>Legend: Ibrutinib + BR: n=170 (median = NE); Placebo + BR: n=170 (median = NE [42,18]). HR = 0.62 [0.41; 0.95] (p=0.0267); HR=1 (ref).</p>	Ibrutinib + BR	170	162	155	152	148	146	138	135	134	134	128	89	60	30	2	Placebo + BR	170	160	150	139	135	120	124	120	115	111	104	81	47	26	7		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	
Ibrutinib + BR	170	162	155	152	148	146	138	135	134	134	128	89	60	30	2																																			
Placebo + BR	170	160	150	139	135	120	124	120	115	111	104	81	47	26	7																																			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt (1)</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</u></p> <p>Für die Studienteilnehmer, welche entweder refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, zeigte sich sowohl für die ITT-Analyse [HR (95 %-KI): 0,578 (0,383; 0,872); p = 0,0081], als auch für die Analyse mit Zensierung bei Cross-over [HR (95 %-KI): 0,610 (0,379; 0,981); p = 0,0398] ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Teilnehmer des Ibrutinib + BR-Arms gegenüber Teilnehmern des Placebo + BR-Arms (Tabelle 1, Abbildung 4).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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

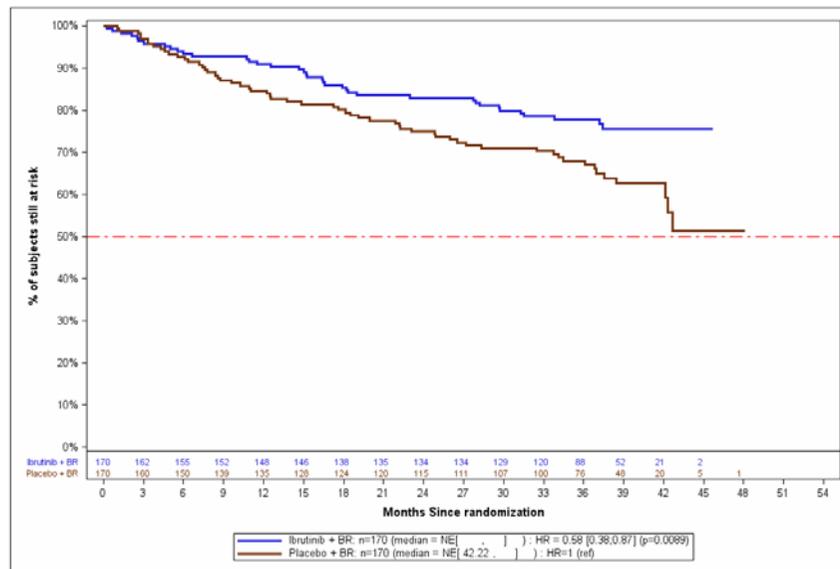


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt (1)

Quartile zum Gesamtüberleben, vierter Datenschnitt

Da in keiner der Analysen zum Gesamtüberleben im Interventionsarm das mediane Überleben erreicht wurde, wird nachfolgend die Zeit bis zum Auftreten von 25 % der Ereignisse zum vierten Datenschnitt angegeben. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen

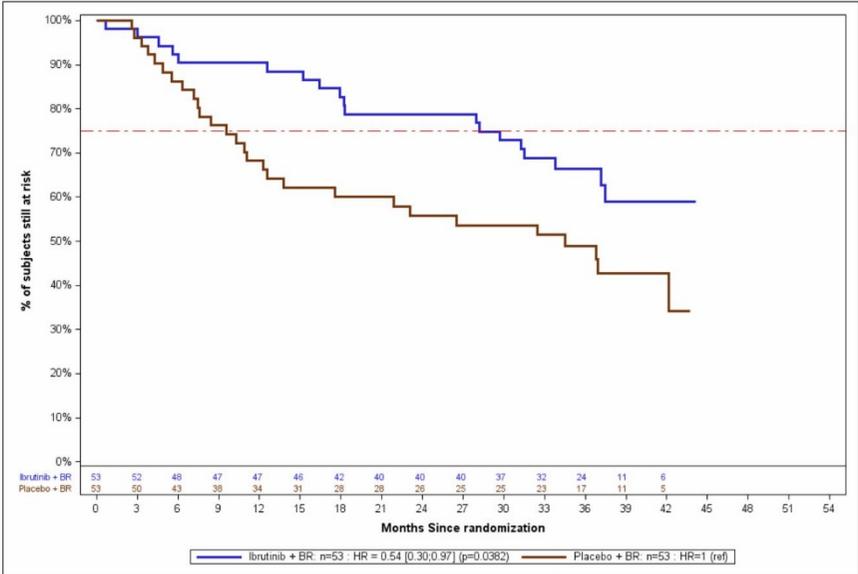
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>betrug zu diesem Zeitpunkt 18,7 Monate in der BR-Population (Tabelle 2, Abbildung 5).</p> <p>In der erweiterten BR-Population wurden zum Auswertungszeitpunkt noch keine 25 % der Ereignisse im Interventionsarm erreicht. Auf Basis der medianen Beobachtungszeit von 37,9 Monaten für die erweiterte BR-Population zum vierten Datenschnitt (Tabelle 10) ist davon auszugehen, dass das Minimum der Differenz zwischen den Therapiearmen bei 14,7 Monaten liegt (Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 3: Oberes Quartil zum Gesamtüberleben in Monaten, vierter Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="282 944 1151 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oberes Quartil [Monate] 95 %-KI</th> <th>Unterschied in Monaten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>28,255 (15,277, 37,520)</td> <td rowspan="2">18,66</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>9,593 (5,552, 13,799)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Erweiterte BR-Population</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>n. e. (27,992, n. e.)</td> <td rowspan="2">n. b.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>23,162 (14,850, 34,563)</td> </tr> </tbody> </table>		Oberes Quartil [Monate] 95 %-KI	Unterschied in Monaten	<b>BR-Population</b>			Ibrutinib + BR	28,255 (15,277, 37,520)	18,66	Placebo + BR	9,593 (5,552, 13,799)	<b>Erweiterte BR-Population</b>			Ibrutinib + BR	n. e. (27,992, n. e.)	n. b.	Placebo + BR	23,162 (14,850, 34,563)	
	Oberes Quartil [Monate] 95 %-KI	Unterschied in Monaten																			
<b>BR-Population</b>																					
Ibrutinib + BR	28,255 (15,277, 37,520)	18,66																			
Placebo + BR	9,593 (5,552, 13,799)																				
<b>Erweiterte BR-Population</b>																					
Ibrutinib + BR	n. e. (27,992, n. e.)	n. b.																			
Placebo + BR	23,162 (14,850, 34,563)																				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen auch im dritten und vierten Datenschnitt trotz des Cross-overs der Patienten vom Kontrollarm in den Interventionsarm in der BR-Population und in der erweiterten BR-Population statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil der Kombination Ibrutinib + BR (siehe Tabelle 1). Dabei lebten die Patienten im Interventionsarm zum vierten Datenschnitt nach Eintreten von 25 % der Ereignisse 18,7 Monate länger als die Patienten im Kontrollarm (Tabelle 2). Diese, für den Patienten bedeutsame Verlängerung des Überlebens, dürfte auch bei Eintreten von 50 % der Ereignisse, also bei Erreichen des medianen Überlebens, bestätigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<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 5: Kaplan-Meier-Kurve, 75%-Quartil zum Gesamtüberleben, BR-Population, vierter Datenschnitt (1). Zur Ableitung der Zahlen in Tabelle 2 ist die horizontale Referenzlinie hier bei einer Überlebensrate von 75% eingezeichnet. Ansonsten ist diese Abbildung identisch zu Abbildung 2.</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><u>Morbidität (Progressionsfreies Überleben)</u></b></p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der Studie CLL3001 zum progressionsfreien Überleben, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>PFS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Prüfarzt-Auswertung<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>53</td> <td>37,180</td> <td rowspan="2">0,199 (0,119; 0,334); &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>53</td> <td>9,377</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>IRC-Auswertung</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>53</td> <td>29,705</td> <td rowspan="2">0,225 (0,129; 0,391); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>53</td> <td>8,557</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Prüfarzt-Auswertung</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>53</td> <td>37,180</td> <td rowspan="2">0,199 (0,119; 0,333); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>53</td> <td>9,377</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> </tbody> </table>		Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>				<b>Prüfarzt-Auswertung<sup>b</sup></b>				Ibrutinib + BR	53	37,180	0,199 (0,119; 0,334); < 0,0001	Placebo + BR	53	9,377	<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>				<b>IRC-Auswertung</b>				Ibrutinib + BR	53	29,705	0,225 (0,129; 0,391); <0,0001	Placebo + BR	53	8,557	<b>Prüfarzt-Auswertung</b>				Ibrutinib + BR	53	37,180	0,199 (0,119; 0,333); <0,0001	Placebo + BR	53	9,377	<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>				<p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der HELIOS-Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach IWCLL-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS (nach IRC-Assessment) war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe zum ersten Datenschnitt gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median noch nicht erreicht vs. 8,6 Monate; HR: 0,243 [95%-KI: 0,139; 0,424]; p &lt; 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt liegen keine Angaben zum PFS nach IRC-Assessment vor.</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 CLL3001 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</p>
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>																																																
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																																																			
<b>Prüfarzt-Auswertung<sup>b</sup></b>																																																			
Ibrutinib + BR	53	37,180	0,199 (0,119; 0,334); < 0,0001																																																
Placebo + BR	53	9,377																																																	
<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																																			
<b>IRC-Auswertung</b>																																																			
Ibrutinib + BR	53	29,705	0,225 (0,129; 0,391); <0,0001																																																
Placebo + BR	53	8,557																																																	
<b>Prüfarzt-Auswertung</b>																																																			
Ibrutinib + BR	53	37,180	0,199 (0,119; 0,333); <0,0001																																																
Placebo + BR	53	9,377																																																	
<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>Prüfarzt-Auswertung</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>170</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,202 (0,147; 0,278); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>170</td> <td>13,770</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>IRC-Auswertung</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>170</td> <td>27,934</td> <td rowspan="2">0,220 (0,154; 0,313); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>170</td> <td>11,148</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Prüfarzt-Auswertung</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>170</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,205 (0,149; 0,280); &lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>170</td> <td>13,770</td> </tr> <tr> <td colspan="4">                     a: p-Wert beruht auf stratifiziertem Log-Rank-Test                      b: Zum dritten Datenschnitt wurde das progressionsfreie Überleben nur durch den Prüfarzt erhoben. Eine IRC-Auswertung liegt zu diesem Datenschnitt nicht vor.                      Quelle: (1) Datenschnitt 12.07.2016 und 12.11.2016                 </td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b><u>BR-Population, dritter Datenschnitt:</u></b></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Für die BR-Population zeigte die Auswertung seitens des Prüfarztes eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung. Das Risiko für das Eintreten der Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kon-</td> </tr> </table>	<b>Prüfarzt-Auswertung</b>				Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,202 (0,147; 0,278); <0,0001	Placebo + BR	170	13,770	<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>				<b>IRC-Auswertung</b>				Ibrutinib + BR	170	27,934	0,220 (0,154; 0,313); <0,0001	Placebo + BR	170	11,148	<b>Prüfarzt-Auswertung</b>				Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,205 (0,149; 0,280); <0,0001	Placebo + BR	170	13,770	a: p-Wert beruht auf stratifiziertem Log-Rank-Test b: Zum dritten Datenschnitt wurde das progressionsfreie Überleben nur durch den Prüfarzt erhoben. Eine IRC-Auswertung liegt zu diesem Datenschnitt nicht vor. Quelle: (1) Datenschnitt 12.07.2016 und 12.11.2016				<b><u>BR-Population, dritter Datenschnitt:</u></b>				Für die BR-Population zeigte die Auswertung seitens des Prüfarztes eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung. Das Risiko für das Eintreten der Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kon-				Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
<b>Prüfarzt-Auswertung</b>																																																			
Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,202 (0,147; 0,278); <0,0001																																																
Placebo + BR	170	13,770																																																	
<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																																			
<b>IRC-Auswertung</b>																																																			
Ibrutinib + BR	170	27,934	0,220 (0,154; 0,313); <0,0001																																																
Placebo + BR	170	11,148																																																	
<b>Prüfarzt-Auswertung</b>																																																			
Ibrutinib + BR	170	n. e.	0,205 (0,149; 0,280); <0,0001																																																
Placebo + BR	170	13,770																																																	
a: p-Wert beruht auf stratifiziertem Log-Rank-Test b: Zum dritten Datenschnitt wurde das progressionsfreie Überleben nur durch den Prüfarzt erhoben. Eine IRC-Auswertung liegt zu diesem Datenschnitt nicht vor. Quelle: (1) Datenschnitt 12.07.2016 und 12.11.2016																																																			
<b><u>BR-Population, dritter Datenschnitt:</u></b>																																																			
Für die BR-Population zeigte die Auswertung seitens des Prüfarztes eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung. Das Risiko für das Eintreten der Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kon-																																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>trolltherapie gemäß Prüfarzt-Auswertung war um 80,1 % [HR (95 %-KI): 0,199 (0,199; 0,334); <math>p &lt; 0,0001</math>] reduziert und statistisch signifikant (Tabelle 3). Eine Datenerhebung durch ein IRC erfolgte zu diesem Datenschnitt nicht.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben befinden sich im Anhang dieses Dokuments (1).</p> <p><u>BR-Population, vierter Datenschnitt:</u></p> <p>Sowohl die IRC-Auswertung, als auch die Auswertung seitens des Prüfarztes zeigte für die BR-Population eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung. Hier war das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie gemäß IRC-Auswertung um 77,5 % [HR (95 %-KI): 0,225 (0,129; 0,391); <math>p &lt; 0,0001</math>] und gemäß Prüfarzt-Auswertung um 80,1 % [HR (95 %-KI): 0,199 (0,199; 0,333); <math>p &lt; 0,0001</math>] reduziert und statistisch signifikant (Tabelle 3).</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben befinden sich im Anhang dieses Dokuments (1).</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</u></p> <p>Für die Teilnehmer, welche refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, zeigte die Auswertung seitens des Prüfarztes eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Risiko für das Eintreten der Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie gemäß Prüfarzt-Auswertung war um 80,1 % [HR (95 %-KI): 0,202 (0,147; 0,278); <math>p &lt; 0,0001</math>] reduziert und statistisch signifikant (Tabelle 3). Eine Datenerhebung durch ein IRC erfolgte zu diesem Datenschnitt nicht.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben befinden sich im Anhang dieses Dokuments (1).</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</u></p> <p>Für den vierten Datenschnitt zeigte sowohl die IRC-Auswertung, als auch die Auswertung seitens des Prüfarztes für die Studienteilnehmer, die entweder refraktär auf PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib + BR-Behandlung gegenüber der Placebo + BR-Behandlung.</p> <p>Im Vergleich zur Kontrolltherapie war das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod gemäß IRC-Auswertung um 78 % [HR (95 %-KI): 0,220 (0,154; 0,313); <math>p &lt; 0,0001</math>] und gemäß Prüfarzt-Auswertung um 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,149; 0,280); <math>p &lt; 0,0001</math>] reduziert und statistisch signifikant (Tabelle 3).</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben befinden sich im Anhang dieses Dokuments (1).</p> <p>Der erhebliche Zusatznutzen im Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> stützt die Aussagen zum beträchtlichen Zusatznutzen</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>im Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p><b><u>Morbidität (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</u></b></p> <p>– Daten zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 liegen nur für den dritten Datenschnitt vor.</p> <p><u>BR-Population:</u></p> <p>Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) wurde lediglich für die Zeit bis zur Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts um mindestens zehn Punkte) des Symptoms <i>Obstipation</i> beobachtet. Hierbei trat eine Verschlechterung des Symptoms im Ibrutinib + BR-Arm statistisch signifikant früher auf als im Placebo + BR-Arm [HR (95 %-KI): 2,253 (1,060; 4,787); p = 0,0347] (Tabelle 4).</p> <p><u>Erweiterte BR-Population:</u></p> <p>Auch in dieser Population wurde der einzige statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für das Symptom <i>Obstipation</i> beobachtet. Die Verschlechterung trat im Ibrutinib + BR-Arm statistisch signifikant früher auf als im Placebo + BR-Arm [HR (95 %-KI): 1,628 [1,110; 2,389]; p = 0,0127] (Tabelle 4).</p> <p>In beiden Populationen steht das Ergebnis zur Verschlechterung des Symptoms <i>Obstipation</i> isoliert dar. Zudem kann, wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkt wurde, von einer hohen</p>	<p>Für keine Symptomskala des EORTC-QLQ-C30 wurde ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied festgestellt, weder hinsichtlich einer Verbesserung noch einer Verschlechterung.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zugrunde gelegt, da nachfolgend keine verblindete Erhebung mehr erfolgte und dadurch insbesondere subjektive Endpunkte als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind. Aufgrund dessen und aufgrund der zusätzlichen Verzerrung durch den hohen Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel werden die Ergebnisse der nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevant waren auch bezüglich der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts, da später erhobene Ergebnisse aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als weniger aussagekräftig erachtet werden.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Verzerrung bei den patientenberichteten Endpunkten ausgegangen werden.</p> <p>Aus diesen Gründen ist nach der Auffassung von Janssen eine Aussage zum Zusatznutzen anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) nicht möglich.</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse der Studie CLL3001 zur Zeit bis zur Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) EORTC QLQ-C30, Symptomskalen, MCID 10</p> <table border="1" data-bbox="280 820 1158 1331"> <thead> <tr> <th></th> <th>– Ibrutinib + BR</th> <th>– Placebo + BR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b></td> </tr> <tr> <td><b>n/N (%)</b></td> <td>– 21/53 (39,6)</td> <td>– 10/53 (18,9)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 2,253 (1,060; 4,787); 0,0347</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b></td> </tr> <tr> <td><b>n/N (%)</b></td> <td>– 67/170 (39,4)</td> <td>– 43/170 (25,3)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,628 (1,110; 2,389); 0,0127</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-</p>		– Ibrutinib + BR	– Placebo + BR	<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b>			<b>n/N (%)</b>	– 21/53 (39,6)	– 10/53 (18,9)	<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 2,253 (1,060; 4,787); 0,0347		<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b>			<b>n/N (%)</b>	– 67/170 (39,4)	– 43/170 (25,3)	<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,628 (1,110; 2,389); 0,0127		
	– Ibrutinib + BR	– Placebo + BR																																	
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																																			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b>																																			
<b>n/N (%)</b>	– 21/53 (39,6)	– 10/53 (18,9)																																	
<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.																																	
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 2,253 (1,060; 4,787); 0,0347																																		
<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																																			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung: Obstipation</b>																																			
<b>n/N (%)</b>	– 67/170 (39,4)	– 43/170 (25,3)																																	
<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.																																	
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,628 (1,110; 2,389); 0,0127																																		

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>Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Quelle: (1)</p> <p><b><u>Morbidität (EQ-5D-5L)</u></b></p> <p>Für den EQ-5D-5L wurde weder für die BR-Population noch für die erweiterte BR-Population eine klinisch relevante Veränderung beobachtet.</p> <p>Die Ergebnisse zum EQ-5D-5L sind dem Nachberechnungsdokument im Anhang zu entnehmen (1).</p> <p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)</u></b></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des FACIT-Fatigue wurde weder für die BR-Population noch für die erweiterte BR-Population eine klinisch relevante Veränderung beobachtet.</p> <p>Die Ergebnisse zum FACIT-Fatigue sind dem Nachberechnungsdokument im Anhang zu entnehmen (1).</p> <p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)</u></b></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurde weder für die BR-Population noch für die erweiterte BR-Population eine klinisch relevante Veränderung beobachtet.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Zeit bis zur Verschlechterung oder Zeit bis zur Verbesserung um 7 mm oder 10 mm der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L ergaben sich in der HELIOS-Studie in der herangezogenen Teilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Endpunkt Fatigue wurden die Ergebnisse des FACIT-Fatigue zur Zeit bis zur Änderung um 3 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert berücksichtigt. Weder für eine Verbesserung um 3 Punkte (HR: 0,96 [95%-KI: 0,60; 1,55]; p = 0,869) noch für eine Verschlechterung um 3 Punkte (HR: 1,23 [95%-KI; 0,71; 2,12]; p = 0,456) waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.</p> <p>Auch für die Bewertung des Symptoms Fatigue wurden ausschließlich die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt aus den bereits erwähnten Gründen herangezogen.</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>Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 sind dem Nachberechnungsdokument im Anhang zu entnehmen (1).</p> <p><b><u>Nebenwirkungen</u></b></p> <p>Das IQWiG hatte angemerkt, dass die Nebenwirkungen nicht im Einklang mit dem statistischen Analyseplan mit einem stratifizierten Cox-Modell durchgeführt wurden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen: Nachberechnung stratifiziertes Cox Modell“). Dieser Kritikpunkte wurde bei den hier aufgeführten Analysen berücksichtigt.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse der Studie CLL3001 zu Nebenwirkungen, BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="280 922 1158 1369"> <thead> <tr> <th></th> <th>– Ibrutinib + BR (n=52)</th> <th>– Placebo + BR (n=53)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches UE</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 51 (98,1)</td> <td>– 52 (98,1)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 0,500</td> <td>– 0,857</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,160 (0,754; 1,785); 0,4997</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches SUE</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 38 (73,1)</td> <td>– 25 (47,2)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 58,143</td> <td>– 49,714</td> </tr> </tbody> </table>		– Ibrutinib + BR (n=52)	– Placebo + BR (n=53)	<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Jegliches UE</b>			<b>UE n (%)</b>	– 51 (98,1)	– 52 (98,1)	<b>Wochen, Median</b>	– 0,500	– 0,857	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,160 (0,754; 1,785); 0,4997		<b>Jegliches SUE</b>			<b>UE n (%)</b>	– 38 (73,1)	– 25 (47,2)	<b>Wochen, Median</b>	– 58,143	– 49,714	<p>Für nahezu alle Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Studienarmen der HELIOS-Studie wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Interventionsarm: 98,1 %, Vergleichsarm: 98,1 %).</p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR: 0,96 [95%-KI: 0,57; 1,62]; p = 0,874). Aufgrund fehlender Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse durch unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern verzerrt sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind darüber hinaus aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Behandlungswechsel als potenziell hochverzerrt anzusehen.</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht</p>
	– Ibrutinib + BR (n=52)	– Placebo + BR (n=53)																											
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																													
<b>Jegliches UE</b>																													
<b>UE n (%)</b>	– 51 (98,1)	– 52 (98,1)																											
<b>Wochen, Median</b>	– 0,500	– 0,857																											
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,160 (0,754; 1,785); 0,4997																												
<b>Jegliches SUE</b>																													
<b>UE n (%)</b>	– 38 (73,1)	– 25 (47,2)																											
<b>Wochen, Median</b>	– 58,143	– 49,714																											

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><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td>–</td> <td>1,018 (0,604; 1,717); 0,9453</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>–</td> <td>8 (15,4)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>–</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td>–</td> <td>0,405 (0,157; 1,045); 0,0615</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE; die zum Tod führten</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>–</td> <td>8 (15,4)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>–</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td>–</td> <td>0,477 (0,173; 1,320); 0,1542</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>–</td> <td>46 (88,5)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>–</td> <td>10,143</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td>–</td> <td>0,691 (0,453; 1,054); 0,0866</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches UE</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>–</td> <td>51 (98,1)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>–</td> <td>0,500</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td>–</td> <td>1,160 (0,754; 1,785); 0,4997</td> </tr> </table>	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	1,018 (0,604; 1,717); 0,9453	<b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b>			<b>UE n (%)</b>	–	8 (15,4)	<b>Wochen, Median</b>	–	n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,405 (0,157; 1,045); 0,0615	<b>UE; die zum Tod führten</b>			<b>UE n (%)</b>	–	8 (15,4)	<b>Wochen, Median</b>	–	n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,477 (0,173; 1,320); 0,1542	<b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b>			<b>UE n (%)</b>	–	46 (88,5)	<b>Wochen, Median</b>	–	10,143	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,691 (0,453; 1,054); 0,0866	<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>			<b>Jegliches UE</b>			<b>UE n (%)</b>	–	51 (98,1)	<b>Wochen, Median</b>	–	0,500	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	1,160 (0,754; 1,785); 0,4997	<p>statistisch signifikant (HR: 0,67 [95%-KI: 0,44; 1,02]; p = 0,064). Abweichend von den SUEs, die im Median nach 13,4 (Interventionsarm) bzw. 11,4 Monaten (Vergleichsarm) auftraten, traten schwere UEs mit CTCAE-Grad 3/4 im Median bereits nach 2,3 (Interventionsarm) bzw. 1,6 Monaten (Vergleichsarm) auf. Da ein Großteil der SUEs mit CTCAE-Grad 3/4 für die Studienpatienten erstmalig innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, ist von einem geringeren Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen, da in diesem Zeitraum wenige Patienten aufgrund eines Progresses in den Interventionsarm wechselten.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander (HR: 0,39 [95%-KI: 0,15; 1,01]; p = 0,052). Die im Dossier vorgelegten Daten sind jedoch nicht vollständig interpretierbar, da daraus nicht hervorgeht, wie viele Abbrüche wegen UEs auf die in beiden Armen angewandte Bendamustin/Rituximab-Therapie zurückzuführen sind. Entsprechende Daten, die eine Zuordnung der Therapieabbrüche zu den einzelnen Therapie-komponenten erlaubt hätten, wurden im Stel-</p>
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	1,018 (0,604; 1,717); 0,9453																																																						
<b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	–	8 (15,4)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	–	n. e.																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,405 (0,157; 1,045); 0,0615																																																						
<b>UE; die zum Tod führten</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	–	8 (15,4)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	–	n. e.																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,477 (0,173; 1,320); 0,1542																																																						
<b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	–	46 (88,5)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	–	10,143																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	0,691 (0,453; 1,054); 0,0866																																																						
<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																																								
<b>Jegliches UE</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	–	51 (98,1)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	–	0,500																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	–	1,160 (0,754; 1,785); 0,4997																																																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Jegliches SUE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>– 39 (75,0)</td> <td>– 25 (47,2)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– 58,143</td> <td>– 49,714</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">– 1,018 (0,604; 1,717); 0,9453</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">UE; die zum Therapieabbruch führten</th> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>– 8 (15,4)</td> <td>– 12 (22,6)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">– 0,405 (0,157; 1,045); 0,0615</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">UE; die zum Tod führten</th> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>– 9 (17,3)</td> <td>– 9 (17,0)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">– 0,477 (0,173; 1,320); 0,1542</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</th> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>– 46 (88,5)</td> <td>– 48 (90,6)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– 10,143</td> <td>– 7,143</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">– 0,691 (0,453; 1,054); 0,0866</td> </tr> <tr> <td colspan="3">a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungssarm als einziger Kovariablen.</td> </tr> </tbody> </table>	Jegliches SUE			UE n (%)	– 39 (75,0)	– 25 (47,2)	Wochen, Median	– 58,143	– 49,714	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 1,018 (0,604; 1,717); 0,9453		UE; die zum Therapieabbruch führten			UE n (%)	– 8 (15,4)	– 12 (22,6)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,405 (0,157; 1,045); 0,0615		UE; die zum Tod führten			UE n (%)	– 9 (17,3)	– 9 (17,0)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,477 (0,173; 1,320); 0,1542		Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3			UE n (%)	– 46 (88,5)	– 48 (90,6)	Wochen, Median	– 10,143	– 7,143	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,691 (0,453; 1,054); 0,0866		a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungssarm als einziger Kovariablen.			<p>lungnahmeverfahren nur für die nicht berücksichtigte, erweiterte Teilpopulation, nicht aber für die hier herangezogene Teilpopulation a) nachgereicht.</p> <p style="text-align: center;">–</p>
Jegliches SUE																																																					
UE n (%)	– 39 (75,0)	– 25 (47,2)																																																			
Wochen, Median	– 58,143	– 49,714																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 1,018 (0,604; 1,717); 0,9453																																																				
UE; die zum Therapieabbruch führten																																																					
UE n (%)	– 8 (15,4)	– 12 (22,6)																																																			
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,405 (0,157; 1,045); 0,0615																																																				
UE; die zum Tod führten																																																					
UE n (%)	– 9 (17,3)	– 9 (17,0)																																																			
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,477 (0,173; 1,320); 0,1542																																																				
Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3																																																					
UE n (%)	– 46 (88,5)	– 48 (90,6)																																																			
Wochen, Median	– 10,143	– 7,143																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,691 (0,453; 1,054); 0,0866																																																				
a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungssarm als einziger Kovariablen.																																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: (1)</p> <p><u>BR-Population, dritter Datenschnitt:</u></p> <p>In der BR-Population trat bei nahezu allen Studienteilnehmer der beiden Therapiearme mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (98,1 % vs. 98,1 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden häufiger für die Interventionsgruppe als für die Kontrollgruppe beobachtet (73,1 % vs. 47,2 %). Hingegen waren unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten stärker in der Kontrollgruppe (22,6 %), als in der Interventionsgruppe vertreten (15,4 %), gleiches konnte auch für die jeglichen UE mit CTC-grad <math>\geq 3</math> (88,5 % vs. 90,6 %) beobachtet werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse die zum Tod führten, traten in der Kontrollgruppe ebenfalls häufiger auf, als in der Interventionsgruppe (15,4 % vs. 17,0 %).</p> <p>Zwischen den Behandlungsarmen unterschied sich die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen nicht signifikant voneinander (Tabelle 5).</p> <p><u>BR-Population, vierter Datenschnitt:</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern der BR-Population wurde in beiden Therapiearmen ebenfalls mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (98,1 % vs. 98,1 %). Zudem hatten die Studienteilnehmer der Interventions-Gruppe häufiger ein schwerwie-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>gendes unerwünschtes Ereignis (75,0 % vs. 47,2 %).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten dagegen im Placebo + BR-Arm häufiger auf (15,4 % vs. 22,6 %), ebenso wie Nebenwirkungen vom CTC-Grad <math>\geq 3</math> (88,5 % vs. 90,6 %).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten in beiden Therapiearmen in der BR-Population vergleichbar häufig auf (17,3 % vs. 17,0 %).</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen unterschied sich in der BR-Population nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 5).</p> <p>– Tabelle 7: Ergebnisse der Studie CLL3001 zu Nebenwirkungen, erweiterte BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="280 1027 1158 1374"> <thead> <tr> <th></th> <th>– Ibrutinib + BR (n = 168)</th> <th>– Placebo + BR (n = 168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches UE</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 166 (98,8)</td> <td>– 164 (97,6)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 0,286</td> <td>– 0,286</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches SUE</b></td> </tr> </tbody> </table>		– Ibrutinib + BR (n = 168)	– Placebo + BR (n = 168)	<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Jegliches UE</b>			<b>UE n (%)</b>	– 166 (98,8)	– 164 (97,6)	<b>Wochen, Median</b>	– 0,286	– 0,286	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813		<b>Jegliches SUE</b>			
	– Ibrutinib + BR (n = 168)	– Placebo + BR (n = 168)																					
<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																							
<b>Jegliches UE</b>																							
<b>UE n (%)</b>	– 166 (98,8)	– 164 (97,6)																					
<b>Wochen, Median</b>	– 0,286	– 0,286																					
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813																						
<b>Jegliches SUE</b>																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
		<b>UE n (%)</b>	– 108 (64,3)	– 80 (47,6)
		<b>Wochen, Median</b>	– 58,286	– 64,143
		<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,057 (0,782; 1,427); 0,7200	
		<b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b>		
		<b>UE n (%)</b>	– 28 (16,7)	– 23 (13,7)
		<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.
		<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,915 (0,518; 1,617); 0,7597	
		<b>UE; die zum Tod führten</b>		
		<b>UE n (%)</b>	– 20 (11,9)	– 16 (9,5)
		<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.
		<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,839 (0,424; 1,657); 0,6126	
		<b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b>		
		<b>UE n (%)</b>	– 151 (89,9)	– 139 (82,7)
		<b>Wochen, Median</b>	– 8,143	– 8,214
		<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,008 (0,795; 1,278); 0,9502	
		<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>		
		<b>Jegliches UE</b>		
		<b>UE n (%)</b>	– 166 (98,8)	– 164 (97,6)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 0,286</td> <td>– 0,286</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches SUE</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 109 (64,9)</td> <td>– 80 (47,6)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 58,286</td> <td>– 64,143</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,057 (0,782; 1,427); 0,7200</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 28 (16,7)</td> <td>– 23 (13,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 0,915 (0,518; 1,617); 0,7597</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE; die zum Tod führten</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 21 (12,5)</td> <td>– 16 (9,5)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 0,839 (0,424; 1,657); 0,6126</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b></td> </tr> <tr> <td><b>UE n (%)</b></td> <td>– 151 (89,9)</td> <td>– 139 (82,7)</td> </tr> <tr> <td><b>Wochen, Median</b></td> <td>– 8,143</td> <td>– 8,214</td> </tr> <tr> <td><b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b></td> <td colspan="2">– 1,008 (0,795; 1,278); 0,9502</td> </tr> </table>	<b>Wochen, Median</b>	– 0,286	– 0,286	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813		<b>Jegliches SUE</b>			<b>UE n (%)</b>	– 109 (64,9)	– 80 (47,6)	<b>Wochen, Median</b>	– 58,286	– 64,143	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,057 (0,782; 1,427); 0,7200		<b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b>			<b>UE n (%)</b>	– 28 (16,7)	– 23 (13,7)	<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,915 (0,518; 1,617); 0,7597		<b>UE; die zum Tod führten</b>			<b>UE n (%)</b>	– 21 (12,5)	– 16 (9,5)	<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,839 (0,424; 1,657); 0,6126		<b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b>			<b>UE n (%)</b>	– 151 (89,9)	– 139 (82,7)	<b>Wochen, Median</b>	– 8,143	– 8,214	<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,008 (0,795; 1,278); 0,9502		
<b>Wochen, Median</b>	– 0,286	– 0,286																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,147 (0,894; 1,473); 0,2813																																																							
<b>Jegliches SUE</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	– 109 (64,9)	– 80 (47,6)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	– 58,286	– 64,143																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,057 (0,782; 1,427); 0,7200																																																							
<b>UE; die zum Therapieabbruch führten</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	– 28 (16,7)	– 23 (13,7)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,915 (0,518; 1,617); 0,7597																																																							
<b>UE; die zum Tod führten</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	– 21 (12,5)	– 16 (9,5)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	– n. e.	– n. e.																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 0,839 (0,424; 1,657); 0,6126																																																							
<b>Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</b>																																																								
<b>UE n (%)</b>	– 151 (89,9)	– 139 (82,7)																																																						
<b>Wochen, Median</b>	– 8,143	– 8,214																																																						
<b>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></b>	– 1,008 (0,795; 1,278); 0,9502																																																							
	a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Propor-																																																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.</p> <p>Quelle: (1)</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</u></p> <p>In beiden Therapiearmen wurde bei nahezu allen Studienteilnehmern die refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt (98,8 % vs. 97,6 %). Studienteilnehmer der Interventionsgruppe hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe zudem häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (64,3 % vs. 47,6 %), ein unerwünschtes Ereignis das zum Therapieabbruch führte (16,7 % vs. 13,7 %) sowie häufiger ein unerwünschtes Ereignis das zum Tod führte (11,9 % vs. 9,5 %) und Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad <math>\geq 3</math> (89,9 % vs. 82,7 %).</p> <p>Zwischen den Behandlungsarmen unterschied sich die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmer die refraktär auf eine PA-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, zeigte sich in beiden Therapiearmen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (98,8 % vs. 97,6 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden häufiger für die Interventionsgruppe als für die Kontrollgruppe beobachtet (64,9 % vs. 47,6 %). Des Weiteren trat bei Studienteilnehmern der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger ein unerwünschtes Ereignis das zum Therapieabbruch führte (16,7 % vs. 13,7 %) sowie häufiger ein unerwünschtes Ereignis das zum Tod führte (12,5 % vs. 9,5 %) und Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad <math>\geq 3</math> (89,9 % vs. 82,7 %) auf.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 6).</p> <p>Insgesamt zeigen die Analysen zu den Nebenwirkungen, dass es unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten keine statistisch signifikanten Nachteile für die Kombinationstherapie Ibrutinib + BR gibt. Damit bestätigen die Analysen aus den aktuellen Datenschnitten die Ergebnisse der vorherigen Datenschnitte und damit auch die Bewertung des IQWiGs.</p> <p><b><u>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 5</math> %) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT):</u></b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</u></p> <p>Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer der BR-Population in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde sowohl für den dritten als auch für den vierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten für das unerwünschte Ereignis Anämie zu Gunsten von Ibrutinib + BR (HR [95 %-KI]: 0,438 [0,213; 0,898]; p = 0,0241) beobachtet.</p> <p>Zuungunsten von Ibrutinib + BR wurde sowohl für den dritten als auch für den vierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses Bronchitis (HR [95 %-KI]: 3,147 [1,031; 9,607]; p = 0,0441) beobachtet(1).</p> <p><u>Erweiterte BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</u></p> <p>Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer der erweiterten BR-Population (entweder refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten) in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde sowohl für den dritten als auch für den vierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten für die unerwünschten Ereignisse Anämie (HR [95 %-KI]: 0,644 [0,428; 0,968]; p = 0,0344) und Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,374 [0,168; 0,833]; p = 0,0161) zu Gunsten von Ibruti-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nib + BR beobachtet.</p> <p>Hingegen wurde zuungunsten von Ibrutinib + BR sowohl für den dritten, als auch für den vierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Ereignisse Diarrhö (HR [95 %-KI]: 1,700 [1,144; 2,527]; <math>p = 0,0086</math>) und Hautläsionen (HR [95 %-KI]: 10,441 [1,357; 80,346]; <math>p = 0,0234</math>) beobachtet (1).</p> <p><b><u>Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad <math>\geq 3</math>:</u></b></p> <p><b><u>BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</u></b></p> <p>Für die BR-Population lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Grad <math>\geq 3</math> vor (1).</p> <p><b><u>Erweiterte BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</u></b></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmer die refraktär auf eine PA-Vortherapie waren oder mind. zwei Vortherapien hatten, zeigte sich für den dritten und für den vierten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses Anämie zu Gunsten von Ibrutinib + BR (HR [95 %-KI]: 0,260 [0,086; 0,784]; <math>p = 0,0168</math>) auf (1).</p> <p><b><u>Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 2</math> %) ausgewählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassi-</u></b></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><b><u>fikation Preferred Term (PT):</u></b></p> <p>Für den dritten und vierten Datenschnitt lagen für keine der betrachteten Populationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor (1).</p> <p><b><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intrakranielle und schwere Blutungen waren im Protokoll als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert (siehe auch Kommentar zum Abschnitt „Begründung der Auswahl der Nebenwirkungen von besonderem Interesse“).</li> <li>– Tabelle 8: Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</li> </ul> <table border="1" data-bbox="282 986 1153 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>– Ibrutinib + BR (n=52)</th> <th>– Placebo + BR (n=53)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Intrakranielle Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>– 0 (0,0)</td> <td>– 0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. b.</td> <td>n. b.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">n. b.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Schwere Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>– 1 (1,9)</td> <td>– 2 (3,8)</td> </tr> </tbody> </table>		– Ibrutinib + BR (n=52)	– Placebo + BR (n=53)	<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Intrakranielle Blutung</b>			n (%)	– 0 (0,0)	– 0 (0,0)	Wochen, Median	n. b.	n. b.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.		<b>Schwere Blutung</b>			n (%)	– 1 (1,9)	– 2 (3,8)	
	– Ibrutinib + BR (n=52)	– Placebo + BR (n=53)																								
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																										
<b>Intrakranielle Blutung</b>																										
n (%)	– 0 (0,0)	– 0 (0,0)																								
Wochen, Median	n. b.	n. b.																								
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.																									
<b>Schwere Blutung</b>																										
n (%)	– 1 (1,9)	– 2 (3,8)																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1"> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">– 0,474 (0,043; 5,240); 0,5429</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Intrakranielle Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>0 (0,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">n. b.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Schwere Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>1 (1,9)</td> <td>2 (3,8)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>– n. e.</td> <td>– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2">0,474 (0,043; 5,240); 0,5429</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.</p> <p>Quelle: (1)</p> </td> </tr> </table> <p>In der BR-Population lagen für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses zwischen den Gruppen vor (Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 9: Darstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem</p>	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,474 (0,043; 5,240); 0,5429		<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>			<b>Intrakranielle Blutung</b>			n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.		<b>Schwere Blutung</b>			n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	0,474 (0,043; 5,240); 0,5429		<p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.</p> <p>Quelle: (1)</p>			
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																				
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 0,474 (0,043; 5,240); 0,5429																																					
<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																						
<b>Intrakranielle Blutung</b>																																						
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)																																				
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																				
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.																																					
<b>Schwere Blutung</b>																																						
n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)																																				
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																				
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	0,474 (0,043; 5,240); 0,5429																																					
<p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.</p> <p>Quelle: (1)</p>																																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p>Interesse, erweiterte BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">– Ibrutinib + BR (n=168)</th> <th style="text-align: center;">– Placebo + BR (n=168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Intrakranielle Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">– 1 (0,6)</td> <td style="text-align: center;">– 0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td style="text-align: center;">n. b.</td> <td style="text-align: center;">n. b.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">n. b.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Schwere Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">– 6 (3,6)</td> <td style="text-align: center;">– 4 (2,4)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td style="text-align: center;">– n. e.</td> <td style="text-align: center;">– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">– 1,424 (0,401; 5,049); 0,5845</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Intrakranielle Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">– 1 (0,6)</td> <td style="text-align: center;">– 0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td style="text-align: center;">– n. e.</td> <td style="text-align: center;">– n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert<sup>a</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-n. b.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Schwere Blutung</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">6 (3,6)</td> <td style="text-align: center;">4 (2,4)</td> </tr> </tbody> </table>		– Ibrutinib + BR (n=168)	– Placebo + BR (n=168)	<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>Intrakranielle Blutung</b>			n (%)	– 1 (0,6)	– 0 (0,0)	Wochen, Median	n. b.	n. b.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.		<b>Schwere Blutung</b>			n (%)	– 6 (3,6)	– 4 (2,4)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 1,424 (0,401; 5,049); 0,5845		<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>			<b>Intrakranielle Blutung</b>			n (%)	– 1 (0,6)	– 0 (0,0)	Wochen, Median	– n. e.	– n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	-n. b.		<b>Schwere Blutung</b>			n (%)	6 (3,6)	4 (2,4)	
	– Ibrutinib + BR (n=168)	– Placebo + BR (n=168)																																																			
<b>Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																																																					
<b>Intrakranielle Blutung</b>																																																					
n (%)	– 1 (0,6)	– 0 (0,0)																																																			
Wochen, Median	n. b.	n. b.																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	n. b.																																																				
<b>Schwere Blutung</b>																																																					
n (%)	– 6 (3,6)	– 4 (2,4)																																																			
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	– 1,424 (0,401; 5,049); 0,5845																																																				
<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																																					
<b>Intrakranielle Blutung</b>																																																					
n (%)	– 1 (0,6)	– 0 (0,0)																																																			
Wochen, Median	– n. e.	– n. e.																																																			
HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	-n. b.																																																				
<b>Schwere Blutung</b>																																																					
n (%)	6 (3,6)	4 (2,4)																																																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wochen, Median	– n. e.                      – n. e.	
	HR (95 %-KI); p-Wert <sup>a</sup>	1,424 (0,401; 5,049); 0,5845	
	<p>a: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purin-Analoga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder &gt; 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.</p> <p>Quelle: (1)</p>		
	<p>Auch in der erweiterten BR-Population lagen für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses zwischen den Gruppen vor (Tabelle 8).</p> <p>Bei der Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse gibt es sowohl statistisch signifikante Vor- als auch Nachteile. Aus diesen Ergebnissen lässt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) besteht auf Basis der Daten des dritten und vierten Datenschnitts der HELIOS-Studie sowohl für die BR-Population als auch für die erweiterte BR-Population ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> der Endpunktkat-</p>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tegorie <i>Morbidität</i> besteht ebenfalls für beide Populationen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i> zeigt sich auf Basis der hier vorgelegten Daten für keine der beiden Populationen ein Hinweis auf einen zusätzlichen Schaden durch eine Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab.</p> <p>Der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ist auf Grundlage der neuen Datenschnitte für die BR-Population und für die erweiterte BR-Population zu bestätigen.</p>	
S. 16, Z. 13	<p><b><u>Mediane Behandlungsdauer und Follow-up-Zeit BR-Population</u></b></p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 2.3.2 „Studiencharakteristika“ an, dass für die BR-Population keine Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer angegeben wurde.</p> <p><i>„Für die BR-Population liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch zur Beobachtungsdauer vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen stellt in den nachfolgenden Tabelle 9 und Tabelle 10 die Daten zu der Beobachtungs- und Behandlungsdauer für den dritten und vierten Datenschnitt dar.</p> <p>Tabelle 10: Ergebnisse der HELIOS-Studie zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer, dritter und vierter Datenschnitt, BR-Population</p>	<p>Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt OS ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen, die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	<b>Mediane Dauer (Monate)</b>	<b>Ibrutinib + BR (n = 53)</b>	<b>Placebo + BR (n = 53)</b>	<b>Gesamt (n = 106)</b>		
	<b>Dritter Datenschnitt</b>					
	<b>Beobachtungsdauer<sup>a</sup></b>	35,45	35,12	35,12		
	<b>Behandlungsdauer<sup>b</sup></b>	31,08	8,97	17,15		
	<b>Vierter Datenschnitt</b>					
	<b>Beobachtungsdauer<sup>a</sup></b>	37,52	38,34	37,85		
	<b>Behandlungsdauer<sup>b</sup></b>	33,28	8,97	17,15		
	<p>a: Beobachtungsdauer basiert auf Kaplan-Meier-Methode. Die mediane Beobachtungszeit wurde anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode berechnet (Verstorbene Patienten wurden am Todesdatum zensiert).</p> <p>b: Behandlungsdauer basiert auf rohem Median ohne Berücksichtigung von Zensierungen.</p> <p>Quelle: (1)</p>					
	Tabelle 11: Ergebnisse der HELIOS-Studie zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer, dritter und vierter Datenschnitt, erweiterte BR-Population					
	<b>Mediane Dauer (Monate)</b>	<b>Ibrutinib + BR (n = 170)</b>	<b>Placebo + BR (n = 170)</b>	<b>Gesamt (n = 340)</b>		
	<b>Dritter Datenschnitt</b>					
	<b>Beobachtungsdauer<sup>a</sup></b>	35,45	35,12	35,42		
	<b>Behandlungsdauer<sup>b</sup></b>	31,51	11,79	17,15		
	<b>Vierter Datenschnitt</b>					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Beobachtungsdauer<sup>a</sup></b>	37,62	38,01	37,85
	<b>Behandlungsdauer<sup>b</sup></b>	33,71	11,79	17,15
	<p>a: Beobachtungsdauer basiert auf Kaplan-Meier-Methode. Die mediane Beobachtungszeit wurde anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode berechnet (Verstorbene Patienten wurden am Todesdatum zensiert).</p> <p>b: Behandlungsdauer basiert auf rohem Median ohne Berücksichtigung von Zensierungen.</p> <p>Quelle: (1)</p>			
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Während die mediane Behandlungsdauer sich therapiebedingt zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschied, konnte für die mediane Beobachtungsdauer kein wesentlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt werden (Tabelle 9, Tabelle 10). Die Beobachtungsdauer stellt daher kein Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse dar. Die Thematik der Beobachtungsdauer für die patienten-berichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue wird an anderer Stelle (Abschnitt „Beobachtungsdauer der Endpunkte Symptome, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität“) berücksichtigt.</p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Z. 27	<p><b><u>Nebenwirkungen: Nachberechnung stratifiziertes Cox Modell</u></b></p> <p>In Abschnitt 2.4.2 „Verzerrungspotenzial“ merkt das IQWiG an, dass sich die Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells auf die Ergebnisse für die Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i> verzerrend auswirken kann:</p> <p><i>„Für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verwendet der pU abweichend vom Vorgehen zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht das a priori spezifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga und Anzahl der Vortherapien. Stattdessen verwendet der pU ohne nähere Begründung ein nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Dossier wurde ein nicht stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet. In Tabelle 5 bis Tabelle 8 werden die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie <i>Nebenwirkungen</i> auf Basis eines stratifizierten Cox-Modells für die Gesamtpopulation und die BR-Population zum Zeitpunkt des dritten und vierten Datenschnitts präsentiert, um das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zu minimieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie <i>Nebenwirkungen</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind im Abschnitt „Patientenpopulation und neuer Datenschnitt HELIOS-Studie“ am Anfang dieses Dokuments für den dritten und vierten Datenschnitt der HELIOS-Studie anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells dargestellt und für die Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.	
S. 25, Z. 39	<p><b><u>Erhebung der Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogens</u></b></p> <p>Das IQWiG nimmt die Bewertung der Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens in Abschnitt 2.4.3 „Ergebnisse“ unter der Nutzendimension <i>Morbidität</i> vor:</p> <p><i>„Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der FACIT-Fatigue-Skala erhoben.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die EMA definiert Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQOL) als „subjektive Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich der Auswirkungen seiner Krankheit und seiner Behandlung auf seinen Alltag, seine physische, psychische und soziale Funktion und sein Wohlbefinden“(2). Eine ähnliche Definitionen findet sich in einer Publikation von Koller et al., wo Lebensqualität beschrieben wird als „mehrdimensionales Konstrukt, das gesundheitsbezogene Komponenten des somatischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit beinhaltet“ (3).</p>	Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität weder für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, noch hinsichtlich der mittels des FACIT-Fragebogens nochmals erhobenen Fatigue ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab alleine vor.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um eine Klassifikation des FACIT-Fatigue Fragebogens vorzunehmen, sollte der Fragebogen auf Basis der Kriterien dieser Definitionen betrachtet werden. Im Folgenden wird eine Zuordnung der Fragebogen Items zu den einzelnen Dimensionen (Alltag, seine physische, psychische und soziale Funktion und sein Wohlbefinden) der EMA Definition vorgenommen:</p> <p><b>Physische:</b> "I feel fatigued"; "I feel tired"; "I need to sleep during the day"</p> <p><b>Psychische:</b> "I feel listless („washed out“); "I have energy"</p> <p><b>Soziale:</b> "I have to limit my social activity because I am tired"</p> <p><b>Alltag:</b> „I need help doing my usual activities", "I have trouble starting things because I am tired"; "I have trouble finishing things because I am tired"; "I am too tired to eat"</p> <p><b>Wohlbefinden:</b> "I feel weak all over"; "I am frustrated by being too tired to do the things I want to do";</p> <p>Es geht im FACIT-Fatigue Fragebogen mithin nicht um eine reine Symptomabfrage, sondern um die Erfassung der Auswirkungen auf das somatische, psychische und soziale Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit des Patienten. Alle Dimensionen der HrQOL Definition werden von den Items des FACIT-Fatigue abgedeckt. Somit muss dieser Fragebogen als Instrument zur Erhebung von HrQOL eingestuft werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist bisher auch vom G-BA für Ibrutinib die Einordnung des FACIT-Fatigue in die Endpunktkategorie HrQOL vorgenommen worden, sodass diese Klassifikation von Janssen keine isolierte Position darstellt (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens sind der Nutzendimension <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> zuzuordnen.</p>	
S. 43, Z. 10	<p><b><u>Beobachtungsdauer der Endpunkte Symptome, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b></p> <p>Zur Erhebung der PRO-Daten für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung folgendes fest:</p> <p><i>„Die Ergebnisse für die Endpunkte Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen), Fatigue (FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen) werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse wird durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den genannten Endpunkten liegen wahrscheinlich Zensurierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Die Beobachtungsdauern für die beiden Behandlungsarme sind nicht angegeben, lassen sich aber grob</i></p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden bezüglich der PROs die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zugrunde gelegt, da nachfolgend keine verblindete Erhebung mehr erfolgte und dadurch insbesondere subjektive Endpunkte als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind. Aufgrund dessen und aufgrund der zusätzlichen Verzerrung durch den hohen Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel werden die Ergebnisse der nachgeordneten 3. und 4. Datenschnitte nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>anhand der bekannten medianen Zeit bis zur Progression abschätzen. Bei einem approximativen Verhältnis der Beobachtungszeit des Placebo + BR-Arms gegenüber der des Ibrutinib + BR-Arms von unter 30 % ist eine informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell nicht gegeben.“</i></p> <p>Anmerkung: Janssen stimmt dem IQWiG zu, das die Interpretation der Ergebnisse bei den patienten-berichteten Endpunkten aus den vom IQWiG genannten Gründen erheblich eingeschränkt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse der Endpunkte Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen), und gesundheitsbezogene Lebensqualität (E-ORTC QLQ-C30-Funktionsskalen, FACIT-Fatigue) sind aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeiten der PRO-Daten in Interventions- und Kontrollarm potenziell hoch verzerrt.</p>	
S. 43, Z. 22	<p><b><u>Verzerrung /Zuordnung SUE und schwere UE zu Therapiearm nach Cross-over</u></b></p> <p>Das IQWiG bewertet die Ergebnisse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Abschnitt 2.7.2.4.2 „Verzerrungspotenzial“ aufgrund der Möglichkeit zum Cross-over in der HELIOS-Studie</p>	Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der HELIOS-Studie vom 1. Oktober

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als potenziell hoch verzerrt, da diese Ereignisse im Median erst zu späteren Zeitpunkten der Therapie aufgetreten waren, zu dem bereits Therapiewechsel im Kontrollarm stattgefunden hatten:</p> <p><i>„Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUE, schwere UE) werden ebenfalls entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt bewertet. Die Patienten des Kontrollarms konnten bei Auftreten einer Progression der Erkrankung vom Placebo + BR-Arm in den Ibrutinib + BR-Arm wechseln. Dies betraf zum 2. Datenschnitt etwa 43 % der Patienten im Kontrollarm. Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden fortlaufend über die gesamte sich an den Therapiewechsel anschließende Ibrutinib + BR-Behandlung erhoben. Es liegen keine Daten vor, wie viele der Ereignisse im Kontrollarm letztlich unter der Ibrutinib + BR-Behandlung aufgetreten sind.“</i></p> <p>Anmerkung: Nebenwirkungen wurden in der HELIOS-Studie für einen Zeitraum von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder längstens bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie erhoben (siehe Studienprotokoll HELIOS). Bei Patienten der Placebo + BR-Gruppe, die im Rahmen eines Cross-overs Ibrutinib erhielten, endete der Zeitraum der Erfassung der BR-Placebo bedingten Nebenwirkungen 30 Tage nach Therapieende beziehungsweise spätestens am letzten Tag vor Beginn der Ibrutinib Behandlung. Die Nebenwirkungen für die Cross-over</p>	<p>2015 herangezogen.</p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR: 0,96 [95%-KI: 0,57; 1,62]; p = 0,874). Aufgrund fehlender Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse durch unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern verzerrt sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind darüber hinaus aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Behandlungswechsel als potenziell hochverzerrt anzusehen.</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR: 0,67 [95%-KI: 0,44; 1,02]; p = 0,064). Abweichend von den SUEs, die im Median nach 13,4 (Interventionsarm) bzw. 11,4 Monaten (Vergleichsarm) auftraten, traten schwere UEs mit CTCAE-Grad 3/4 im Median bereits nach 2,3 (Interventionsarm) bzw. 1,6 Monaten (Vergleichsarm) auf. Da ein Großteil der SUEs mit CTCAE-Grad</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ibrutinib-Therapie wurden gesondert dokumentiert (siehe Studienbericht HELIOS CSR, Abschnitt 7.2.8 „AE in Crossover Period“). Demnach sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen im Kontrollarm nicht durch die Einnahme von Ibrutinib als Folgetherapie verzerrt sondern können ausschließlich der Placebo + BR-Therapie zugeordnet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> und <i>schwere unerwünschte Ereignisse</i> sind, wie im Dossier angegeben, als Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial einzustufen.</p>	<p>3/4 für die Studienpatienten erstmalig innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, ist von einem geringeren Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen, da in diesem Zeitraum wenige Patienten aufgrund eines Progresses in den Interventionsarm wechselten.</p>
S. 48, Z. 27	<p><b><u>Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen</u></b></p> <p>Die im Dossier präsentierten Daten zum Endpunkt <i>Studienabbruch aufgrund von UE</i> werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 „Ergebnisse“ vom IQWiG als unvollständig bewertet:</p> <p><i>„Zum Endpunkt Abbruch wegen UE liegen nur unvollständige Daten vor. Die vom pU gewählte Operationalisierung zeigt lediglich UE, die zum Abbruch von Ibrutinib oder Placebo führten. Die Angaben zu UE, die zum Abbruch der BR-Therapie führten, sind in diesem Endpunkt nicht enthalten. Eine Aussage zur Anzahl der UE, die zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten (Ibrutinib + BR bzw. Placebo + BR) führten, ist daher nicht möglich. Zusätzlich</i></p>	<p>Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander (HR: 0,39 [95%-KI: 0,15; 1,01]; p = 0,052). Die im Dossier vorgelegten Daten sind jedoch nicht vollständig interpretierbar, da daraus nicht hervorgeht, wie viele Abbrüche wegen UEs auf die in beiden Armen angewandte Bendamustin/Rituximab-Therapie zurückzuführen sind. Entsprechende Daten, die eine Zuordnung der Therapieabbrüche zu den einzelnen Therapie-komponenten erlaubt hätten, wurden im Stel-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p><i>stellt der pU für die BR-Teilpopulation lediglich die Gesamtraten der UE, die zum Abbruch führen, dar. Einzeldarstellungen der UE, die zum Abbruch führten, fehlen jedoch.“</i></p> <p>Anmerkung: Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass im Dossier die Angaben zu UE, die zum Abbruch der BR-Therapie führten, nicht explizit aufgeführt wurden. In der nachfolgenden Tabelle 11 und Tabelle 12 sind Angaben zu UE dargestellt, die zum Abbruch der Rituximab-Therapie, der Bendamustin-Therapie und zum Abbruch der Kombinationstherapie führten. Die Angaben beziehen sich auf den dritten und vierten Datenschnitt der HELIOS-Studie und sind hier für die BR-Population und für die erweiterte BR-Population dargestellt.</p> <p>Tabelle 12: Ergebnisse der Studie CLL3001 zum nebenwirkungsbedingten Therapieabbruch, BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="280 1043 1158 1375"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)</th> <th>Median (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>8 (15,4)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>12 (22,6)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b></td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median (Monate)	<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>			<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	8 (15,4)	n. e.	Placebo + BR	12 (22,6)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>			lungnahmeverfahren nur für die nicht berücksichtigte, erweiterte Teilpopulation, nicht aber für die hier herangezogene Teilpopulation a) nachgereicht.
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median (Monate)																		
<b>BR-Population, dritter Datenschnitt</b>																				
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>																				
Ibrutinib + BR	8 (15,4)	n. e.																		
Placebo + BR	12 (22,6)	n. e.																		
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>																				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>2 (3,8)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>8 (15,1)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>6 (11,3)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>6 (11,3)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>4 (7,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>4 (7,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b></td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>4 (7,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b></td> </tr> </table>	Ibrutinib + BR	2 (3,8)	n. e.	Placebo + BR	8 (15,1)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>			
Ibrutinib + BR	2 (3,8)	n. e.																																																						
Placebo + BR	8 (15,1)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																																						
<b>BR-Population, vierter Datenschnitt</b>																																																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 536 1149 568"><b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 572 589 620">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 572 869 620">8 (15,4)</td> <td data-bbox="875 572 1149 620">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 625 589 673">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 625 869 673">12 (22,6)</td> <td data-bbox="875 625 1149 673">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 678 1149 710"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 715 589 762">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 715 869 762">2 (3,8)</td> <td data-bbox="875 715 1149 762">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 767 589 815">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 767 869 815">8 (15,1)</td> <td data-bbox="875 767 1149 815">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 820 1149 852"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 857 589 904">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 857 869 904">1 (1,9)</td> <td data-bbox="875 857 1149 904">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 909 589 957">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 909 869 957">6 (11,3)</td> <td data-bbox="875 909 1149 957">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 962 1149 994"><b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 999 589 1046">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 999 869 1046">1 (1,9)</td> <td data-bbox="875 999 1149 1046">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1051 589 1099">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1051 869 1099">6 (11,3)</td> <td data-bbox="875 1051 1149 1099">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 1104 1149 1136"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1141 589 1189">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 1141 869 1189">1 (1,9)</td> <td data-bbox="875 1141 1149 1189">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1193 589 1241">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1193 869 1241">4 (7,5)</td> <td data-bbox="875 1193 1149 1241">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 1246 1149 1278"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1283 589 1331">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 1283 869 1331">1 (1,9)</td> <td data-bbox="875 1283 1149 1331">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1335 589 1383">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1335 869 1383">4 (7,5)</td> <td data-bbox="875 1335 1149 1383">n. e.</td> </tr> </tbody> </table>	<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	8 (15,4)	n. e.	Placebo + BR	12 (22,6)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>			Ibrutinib + BR	2 (3,8)	n. e.	Placebo + BR	8 (15,1)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	8 (15,4)	n. e.																																																						
Placebo + BR	12 (22,6)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	2 (3,8)	n. e.																																																						
Placebo + BR	8 (15,1)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	6 (11,3)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																																						
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>1 (1,9)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>4 (7,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (1)</td> </tr> </table> <p>Tabelle 13: Ergebnisse der Studie CLL3001 zum nebenwirkungsbedingten Therapieabbruch, erweiterte BR-Population, dritter und vierter Datenschnitt</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)</th> <th>Median (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th colspan="3">Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt</th> </tr> <tr> <th colspan="3">UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>28 (16,7)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>23 (13,7)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3">UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + BR</td> <td>16 (9,5)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>Placebo + BR</td> <td>17 (10,1)</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3">UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</th> </tr> </tbody> </table>	UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten			Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.	Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.	Quelle: (1)			Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median (Monate)	Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt			UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			Ibrutinib + BR	28 (16,7)	n. e.	Placebo + BR	23 (13,7)	n. e.	UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten			Ibrutinib + BR	16 (9,5)	n. e.	Placebo + BR	17 (10,1)	n. e.	UE, die zum Abbruch von Rituximab führten			
UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten																																									
Ibrutinib + BR	1 (1,9)	n. e.																																							
Placebo + BR	4 (7,5)	n. e.																																							
Quelle: (1)																																									
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median (Monate)																																							
Erweiterte BR-Population, dritter Datenschnitt																																									
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten																																									
Ibrutinib + BR	28 (16,7)	n. e.																																							
Placebo + BR	23 (13,7)	n. e.																																							
UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten																																									
Ibrutinib + BR	16 (9,5)	n. e.																																							
Placebo + BR	17 (10,1)	n. e.																																							
UE, die zum Abbruch von Rituximab führten																																									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ibrutinib + BR	14 (8,3)	n. e.	
	Placebo + BR	14 (8,3)	n. e.	
	<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>			
	Ibrutinib + BR	12 (7,1)	n. e.	
	Placebo + BR	11 (6,5)	n. e.	
	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>			
	Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	
	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	
	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>			
	Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	
	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	
	<b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b>			
	Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	
	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	
	<b>Erweiterte BR-Population, vierter Datenschnitt</b>			
	<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>			
	Ibrutinib + BR	28 (16,7)	n. e.	
	Placebo + BR	23 (13,7)	n. e.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 536 1149 571"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 576 589 619">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 576 869 619">16 (9,5)</td> <td data-bbox="875 576 1149 619">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 624 589 667">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 624 869 667">17 (10,1)</td> <td data-bbox="875 624 1149 667">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 671 1149 707"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 711 589 754">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 711 869 754">14 (8,3)</td> <td data-bbox="875 711 1149 754">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 759 589 802">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 759 869 802">14 (8,3)</td> <td data-bbox="875 759 1149 802">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 807 1149 842"><b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 847 589 890">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 847 869 890">12 (7,1)</td> <td data-bbox="875 847 1149 890">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 895 589 938">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 895 869 938">11 (6,5)</td> <td data-bbox="875 895 1149 938">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 943 1149 978"><b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 983 589 1026">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 983 869 1026">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 983 1149 1026">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1031 589 1074">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1031 869 1074">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 1031 1149 1074">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 1078 1149 1114"><b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1118 589 1161">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 1118 869 1161">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 1118 1149 1161">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1166 589 1209">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1166 869 1209">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 1166 1149 1209">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="282 1214 1149 1249"><b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1254 589 1297">Ibrutinib + BR</td> <td data-bbox="595 1254 869 1297">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 1254 1149 1297">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1302 589 1345">Placebo + BR</td> <td data-bbox="595 1302 869 1345">7 (4,2)</td> <td data-bbox="875 1302 1149 1345">n. e.</td> </tr> </tbody> </table>	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>			Ibrutinib + BR	16 (9,5)	n. e.	Placebo + BR	17 (10,1)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>			Ibrutinib + BR	14 (8,3)	n. e.	Placebo + BR	14 (8,3)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>			Ibrutinib + BR	12 (7,1)	n. e.	Placebo + BR	11 (6,5)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	<b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b>			Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.	Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.	
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	16 (9,5)	n. e.																																																						
Placebo + BR	17 (10,1)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	14 (8,3)	n. e.																																																						
Placebo + BR	14 (8,3)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von BR führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	12 (7,1)	n. e.																																																						
Placebo + BR	11 (6,5)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Bendamustin und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						
Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von Rituximab und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						
Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						
<b>UE, die zum Abbruch von BR und Studienmedikation führten</b>																																																								
Ibrutinib + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						
Placebo + BR	7 (4,2)	n. e.																																																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: (1)</p> <p>In beiden Therapiearmen zeigte sich eine vergleichbare Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Rituximab-, der Bendamustin- oder der Kombinationstherapie führten.</p> <p>Einzeldarstellungen der UE, die zum Abbruch führten, sind dem Nachberechnungsdokument im Anhang zu entnehmen (1).</p> <p>Die die Substanzen Bendamustin und Rituximab haben sich die Abbruchraten im dritten und vierten Datenschnitt nicht gegenüber dem ersten Datenschnitt geändert, da die Therapie mit diesen Substanzen zum ersten Datenschnitt bereits geendet war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Janssen legt zum Endpunkt <i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> vollständige Daten sowohl zu UE, die zum Abbruch jeglicher Studienmedikation, als auch zu UE, die zum Abbruch der einzelnen Komponenten der Therapie geführt haben vor. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen durch eine Ibrutinib + BR-Therapie häufiger oder seltener als durch die Vergleichstherapie auftritt. Mit hoher Ergebnissicherheit kann davon ausgegangen werden, dass eine Ibrutinib + BR-Therapie nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch führt als die Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Z. 1	<p><b><u>Begründung zur Auswahl der krankheitsbezogenen Symptome und zur Einordnung unter die Endpunktkategorie Morbidität</u></b></p> <p>Der in der HELIOS-Studie präspezifizierte Endpunkt <i>Krankheitsbezogene Symptome</i> wurde im Dossier unter der Nutzendimension <i>Morbidität</i> berichtet. Das IQWiG folgt dieser Zuordnung nicht und bezieht den Endpunkt <i>Krankheitsbezogenen Symptome</i> nicht in seine Bewertung ein. Dies wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 „Ergebnisse“ folgendermaßen begründet:</p> <p><i>„Der Zusammenfassung der Endpunkte unter einem Endpunkt sowie der Zuordnung dieses Endpunkts zur Endpunktkategorie Morbidität wird nicht gefolgt. Die Auswertung zu den genannten Endpunkten basieren auf CTCAE-Kriterien und können ebenso Nebenwirkungen der Intervention sein. Eine klare Abtrennung zwischen Morbidität und Nebenwirkungen ist somit nicht möglich. Des Weiteren legt der pU keine Begründung für die Auswahl dieser spezifischen Endpunkte vor. Es ist somit unklar inwieweit diese Selektion eine vollständige Darstellung spezifischer UE erlaubt.“</i></p> <p>Anmerkung: Als krankheitsbezogene Symptome werden diejenigen Symptome</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezeichnet, die zur Definition einer aktiven CLL-Erkrankung in der Leitlinie des IWCLL aufgeführt werden. Neben den konstitutionellen Symptomen (B-Symptomen) Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber und Nachtschweiß wird dort zusätzlich eine symptomatische Splenomegalie aufgeführt (5).</p> <p>Obgleich die Symptome anhand von CTCAE-Kriterien erhoben wurden, ist eine klare Abtrennung von den Nebenwirkungen durch zwei Gründe gegeben:</p> <p>Zum einen erfolgte eine vom Screening an durchgehende aktive Abfrage auf das Vorhandensein/Fehlen und den Schweregrad der präspezifizierten Symptome durch den Prüfarzt bis zur Krankheitsprogression im Gegensatz zur ereignisgesteuerten Erfassung von Nebenwirkungen. Zum anderen erfolgte neben der Dokumentation des Auftretens/ der Verschlechterung der Symptome insbesondere eine Erfassung der Verbesserung von Symptomen, was für Endpunkte der Kategorie <i>Nebenwirkungen</i> nicht zutrifft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Janssen sieht die Abgrenzung des Endpunkts <i>Krankheitsbezogene Symptome</i> in der Nutzendimension <i>Morbidität</i> von der Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i> als gegeben und die Auswahl der Symptome auf Basis der international gültigen Kriterien zur Definition einer aktiven CLL-Erkrankung als nachvollziehbar an. Der Endpunkt <i>Krankheitsbezogene Symptome</i> ist daher unter der Nutzendimen-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sion <i>Morbidität</i> anzuerkennen und für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.	
S. 49, Z. 12	<p><b><u>Begründung der Auswahl der Nebenwirkungen von besonderem Interesse</u></b></p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse in Abschnitt 2.7.2.4.3 bezeichnet das IQWiG die Auswahl der UE von besonderem Interesse als selektiv und unbegründet:</p> <p><i>„Der pU stellt Ergebnisse zu schweren Blutungen und zu intrakraniellen Blutungen (klassifiziert nach CTCAE-Version 4.03) dar, die gemäß Studienbericht als UE von besonderem Interesse definiert sind. Eine Begründung für die Selektion dieser beiden UE ist Modul 4 A nicht zu entnehmen. Durch eine selektive Darstellung dieser UE zu Blutungen ist eine umfassende Darstellung spezifischer UE 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 (6).</p> <p>Im Rahmen der Studie wurden alle Therapie-assoziierten UE, die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach der ersten Gabe der Therapie (BR und Studienmedikation) und innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Therapie auftraten, zudem jedes UE, das als Therapie-assoziiert bewertet wurde und jedes UE, dass bei Therapiebeginn vorhanden war und sich im Schweregrad verschlechterte oder nachfolgend vom Studienarzt als Therapie-assoziiert eingestuft wurde, berichtet.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden diejenigen UE im Dossier dargestellt, welche im Studienprotokoll der HELIOS-Studie entsprechend für Ibrutinib präspezifiziert und definiert waren und neben den Therapie-assoziierten UE separat berichtet wurden. Dies sind schwerwiegende Blutungen (<i>Major Hemorrhage</i>) und intrakranielle Blutungen (<i>intracranial Hemorrhage</i>). Als schwere Blutungen wurden alle Blutungen der Grade 3 oder höher, alle Blutungen, die eine Transfusion von Erythrozyten benötigten wurden als Grad 3 oder höher und Blutungen aller Grade, die als SUE gewertet wurden, berichtet. Zudem wurden intrakranielle Blutungen aller Grade berichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Begründung für die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte gemäß Studienprotokoll und diese wurden entsprechend dargestellt. Zudem wurden alle UE im dargestellt, so dass die vollständige Darstellung produktspezifischer UE gewährleistet</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH. CLL3001 (HELIOS) Nachberechnungen zur Stellungnahme. 2017.
2. European Medicines Agency. Reflection Paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. EMEA/CHMP/EWP/139391/20042005.<https://www.ispor.org/workpaper/EMEA-HRQL-Guidance.pdf>.
3. Koller M, Neugebauer EA, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. Gesundheitswesen. 2009;71(12):864-72.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL). 2015.[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ibrutinib\\_CLL.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf).
5. 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.
6. European Medicines Agency. ICH Topic E2F Development Safety Update Report - Note For Guidance on Development Safety Update Report. In: EMEA/CHMP/ICH/309348/2008. 2008.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002827.pdf).

## 5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	16. Januar 2017
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><b>Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte</b></p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenbewertung, dass die vom Hersteller in die Nutzenkategorie eingeordneten Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie das Gesamtansprechen (ORR) nicht als patientenrelevante Endpunkte Eingang in die Bewertung finden.</p> <p>Diesem Vorgehen folgt AbbVie nicht, da beide Endpunkte eine entscheidende und patientenrelevante Bedeutung in der CLL haben, die auch bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes Gesamtansprechrates (ORR)</i></p> <p>Gemäß der iwCLL-Leitlinien setzt sich das Gesamtansprechen aus der kompletten Remission und der partiellen Remission zusammen (1). In den iwCLL-Leitlinien wird das Gesamtansprechen als klinisch bedeutsam für den Patienten eingestuft (2).</p> <p>Alle im Rahmen des Ansprechens erfassten Parameter stellen bereits für sich patientenrelevante Endpunkte dar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- die Reduktion der Lymphadenopathie um mindestens 50%</li><li>- Reduktion der Leber- und Milzgröße um mindestens 50%</li><li>- Absenken der Lymphozytenzahl um mindestens 50% im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn</li><li>- Verbesserung der Knochenmarksfunktion im Vergleich zu</li></ul>	<p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der HELIOS-Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach IWCLL-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS (nach IRC-Assessment) war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe zum ersten Datenschnitt gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median noch nicht erreicht vs. 8,6 Monate; HR: 0,243 [95%-KI: 0,139; 0,424]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Zum zweiten Datenschnitt liegen keine Angaben zum PFS nach IRC-Assessment vor.</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 CLL3001 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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiebeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weitgehende Normalisierung der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins bzw. eine mindestens 50%ige Verbesserung im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn.</li> <li>- Auch das Verschwinden der B-Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) ist für Patienten von großer Bedeutung.</li> </ul> <p>Das Erreichen eines Ansprechens übersetzt sich in ein verbessertes Wohlbefinden, verminderter Fatigue sowie ein geringeres Risiko von Komplikationen und relevanten Begleiterkrankungen (1-6). Zudem kann das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Sepsen durch die Normalisierung der Neutropenie reduziert werden (2, 7, 8).</p> <p>Des Weiteren konnte in der CLL8-Studie der DCLLSG gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Remission auch ein besseres progressionsfreies Überleben und sogar Gesamtüberleben haben (9).</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Auch aus Sicht von Experten stellt PFS in der CLL-Therapie einen validen Studienendpunkt dar (2). PFS bildet sowohl den Beginn des erneuten Fortschreitens der Erkrankung nach einem erfolgten Therapieansprechen als auch die Mortalität ab (1, 2). Die Kriterien für das Fortschreiten der Erkrankung bilden patientenre-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>levante Symptome ab: Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie (sehr häufiges Auftreten), Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose. Zum Beispiel sind Lymphadenopathien nicht nur meist schmerzhaft, sondern konfrontieren den Patienten mit seiner Erkrankung. Auch die Organvergrößerungen beeinträchtigen das Wohlbefinden des Patienten.</p>	
<p><b>Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet CLL</b></p> <p>Gemäß Tabelle 2-3 in Modul 2 (S. 9 f) sind die zugelassenen Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Dossierabgabe (Stand 22.9.2016) erfasst. Seit dem 5. Dezember 2016 ist auch der Wirkstoff Venetoclax im genannten Indikationsgebiet zugelassen (10, 11).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Bendamustin in Kombination mit Rituximab als geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde seitens des IQWiGs angemerkt, dass lediglich die Daten für die BR-Population der HELIOS Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die BR-Population stellt diejenige Untergruppe der Patienten dar, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren. Diese Population umfasst insgesamt 106 Patienten und stellt somit nur 18 % der Gesamtpopulation der HELIOS Studie dar.</p> <p>Auch im Dossier des Herstellers ist klar aufgezeigt, dass nicht nur für die BR-Population der Zusatznutzen beurteilt werden soll, sondern der Zusatznutzen klar auf die gesamte Population abge-</p>	<p>Von der als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegten patientenindividuellen, optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes sind neben Bendamustin in Kombination mit Rituximab weitere Chemoimmuntherapien, wie beispielsweise die gängige Kombination von Chlorambucil und Rituximab, umfasst. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse aus der HELIOS-Studie mit einem Vergleich gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab vorgelegt wurden, sind keine Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber den weiteren, ebenfalls von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen möglich.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>leitet werden kann. Dies ist nachvollziehbar und schlüssig, da Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine sehr relevante Therapieoption bei CLL-Patienten darstellt.</p> <p>In den aktuellen Leitlinien der DGHO wird Bendamustin in Kombination mit Rituximab als Rezidivtherapie sowohl für die sogenannten „fitten“ und „unfitten“ Patienten im Spätrezidiv ohne Deletion 17p oder TP53-Mutation empfohlen (12). 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 (13).</p> <p>In einer Registerstudie aus Deutschland wurden Routinedaten von 860 Patienten mit CLL aus dem Zeitraum von Mai 2009 bis August 2013 ausgewertet. Diese Analyse der Routinebehandlungen von CLL-Patienten in onkologisch-hämatologischen Schwerpunktpraxen hat ergeben, dass in der Zweilinietherapie Bendamustin in Kombination mit Rituximab die häufigste Therapie darstellt (55 %), gefolgt von FCR (11 %), Bendamustin-Monotherapie (9 %) und Chlorambucil (6 %) (14).</p> <p>Somit lässt sich festhalten, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowohl in Bezug auf den Versorgungsalltag als auch gemäß Leitlinie als geeignete, patientenindividuelle und zweckmäßige Therapie für die Behandlung rezidivierter und refraktärer CLL angesehen werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. D. Oscier, 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.
2. M. Hallek, Cheson B. D., 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.
3. B. Eichhorst, Hallek M., Dreyling M., Group Esmo Guidelines Working. 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.
4. M. Else, Smith A. G., Cocks K., Richards S. M., 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.
5. C. Maurer, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
6. C. M. Wendtner. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(22):1162-5.
7. M. M. Hansen. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scandinavian journal of haematology Supplementum*. 1973;18:3-286.
8. T. I. Robertson. 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.
9. M. Hallek, Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., 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.
10. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 5.12.2016 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Venclyxto - venetoclax", an orphan medicinal product for human use. 2016. [letzter Zugriff am 21-Dez-2016]. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec\\_136381\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/dec_136381_en.pdf).
11. Abbvie. Fachinformation Venclyxto® (Stand: Dezember 2016). 2016.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2014.
13. K. Fischer, Cramer P., Busch R., Stilgenbauer S., Bahlo J., Schweighofer C. D., 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.
14. W. Knauf, 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.

### 5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</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. Januar 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA fest: eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, sofern angezeigt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für einen Teil der Zielpopulation, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben und für die BR eine patientenindividuelle optimierte Chemotherapie darstellt. Der Zusatznutzen ergibt sich dabei aus dem Vorteil im Gesamtüberleben, dem kein negativer Effekt entgegensteht. Für weitere Patienten der Zielpopulation (Patienten mit einer Vortherapie sowie Patienten, für die andere Therapien als BR die patientenindividuelle, optimierte Therapie darstellen) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt, da keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Statistisch signifikanter Vorteil in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht herangezogen</b></p> <p>Für den Endpunkt <b>Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion</b> (EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen –) stellt das IQWiG einen <b>statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ibrutinib</b> fest (HR 0,54 [0,29; 0,996]; p=0,049) und leitet daraus (Tabelle 14) zunächst einen <b>Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen</b> ab.</p> <p>Für den Endpunkt sei jedoch nach Auffassung des IQWiG in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen dennoch nicht ableitbar. Das IQWiG begründet seine Entscheidung zunächst damit, dass „<i>einzig für das Item der sozialen Funktion</i>“ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und „<i>zwar allein für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung</i>“ zeigte. Für die andere Operationalisierung als Zeit bis zur Verbesserung läge hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Das Ergebnis zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion stünde nach Auffassung des IQWiG damit „<i>isoliert</i>“ da, in der Gesamtschau aller Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Operationalisierungen, sowie der Daten zu Symptomen und zum Gesundheitszustand. Um die Relevanz dieses Effektes somit einschätzen zu können, fehlen dem IQWiG wesentliche Informationen (wie Zeitverlaufskurven und Angaben zur Fläche unter der Kurve).</p> <p>Die <b>Begründung des IQWiG</b>, dass dieses Ergebnis lediglich „<i>iso-</i></p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELIOS-Studie mittels der Funktions-skalen des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Als klinisch relevanter Unterschied wurde, wie auch bei den Symptomskalen, jeweils eine Änderung um 10 Punkte angesehen.</p> <p>Ausschließlich für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,54 [95%-KI: 0,29; 0,996]; p = 0,049). Alle weiteren Funktionsskalen zeigten weder hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung noch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevant waren auch bezüglich der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts, da später erhobene Ergebnisse aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als weniger aussagekräftig erachtet werden.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab in der Endpunktkategorie Lebensqualität bei der sozialen Funktion vor.</p> <p>In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>liert</i>“ bzw. „<i>einzig für das Item der sozialen Funktion</i>“ vorliegt, und damit weitere Zeitverlaufsdaten nötig wären um Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, <b>ist nicht nachvollziehbar.</b></p> <p><b>Das Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts in einem Item der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedarf für die Einschätzung des Ergebnisses keiner weiteren signifikanten Effekte in sonstigen Operationalisierungen, Items, Instrumenten oder Endpunktkategorien.</b> Damit darf die Feststellung des IQWiG, dass das Ergebnis „<i>isoliert</i>“ bzw. „<i>einzig für das Item der sozialen Funktion</i>“ vorliegt, nicht zu einem Ausschluss des zuvor attestierten Anhaltspunkts für geringen Zusatznutzen „auf Verdacht“ hin erfolgen. <b>Diese Vorgehensweise steht weder im Einklang mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG, noch ist sie konsistent zur Praxis der Nutzenbewertung.</b></p> <p>Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des IQWiG somit nicht adäquat. Sofern die Daten zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion vom IQWiG grundsätzlich herangezogen wurden und in Folge zur Ableitung eines Anhaltspunktes für geringen Zusatznutzen führen, sollten sie auch in der Gesamtabwägung berücksichtigt werden.</p>	<p>Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ausschließlich positive Ergebnisse vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt ein einzelnes positives Ergebnis hinsichtlich der sozialen Funktion vor. In Anbetracht der genannten positiven Ergebnisse kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</p>

#### 5.4 Stellungnahme Medac GmbH

Datum	<< 18. Januar 2017 >>
Stellungnahme zu	<< Ibrutinib/Imbruvica - 2016-10-01-D-262)>>
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA schlägt für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für erwachsene Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vor: „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.“</p> <p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als zVT eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als zVT eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als zVT sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlung herangezogen werden, deren Patienten einen relevanten Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>Zur Arzneimittelterapie im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien vom G-BA vor: Obinutuzumab (Gazyvaro) [1]</p> <p>Hier stellt sich die Frage, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie durch das Wort „bevorzugt durch Rituximab“ eine Einschränkung erhält, obwohl schon neue Substanzen durch den G-BA bewertet worden sind.</p>	<p>Die Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, 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>Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ibrutinib (als Monotherapie) sind zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, nach mindestens einer vorangehenden Therapie und wurden vom G-BA einer Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen jedoch nicht belegt.</p> <p>Der G-BA hat deshalb im geplanten Anwendungsgebiet „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungs-status, bevorzugt in</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ bestimmt.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

[1] G-BA-Beschluss „Obinutuzumab“ vom 05.02.2015

[2] Screenshot der G-BA Website vom 18.01.2017

## 5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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. 19 fol- gende	<p>Anmerkung: Datenschnitte</p> <p>In der Nutzenbewertung wird neben dem für die europäische Zulassung relevanten Datenschnitt vom 12.01.2015 auch ein Follow-Up Datenschnitt vom 01.10.2015 in die Bewertung mit einbezogen (1). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus diesem zweiten Datenschnitt werden zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens akzeptiert. Aufgrund der fehlenden Ereigniszahl stellt sich die Frage, inwiefern die Daten belastbar sind. Dies kann vom Leser nicht nachvollzogen werden und wird in der Bewertung nicht diskutiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wäre wünschenswert, wenn Follow-Up Datenschnitte und Datenreife gleichermaßen über verschiedene Verfahren in der Nutzenbewertung gewürdigt würden.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,671 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,442; 1,019]; p-Wert = 0,0595). In der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Teilpopulation liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,43 [95%-KI: 0,21; 0,89]; p = 0,022); die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache betrug im Vergleichsarm 34,5 Monate und wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 1. Oktober 2015 noch nicht erreicht. Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen,</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
S. 36 unterer Abschnitt	<p>Anmerkung: Zulassungsstatus der Kombination aus Bendamustin und Rituximab (BR) bei CLL</p> <p>Der Zulassungsstatus von BR bei CLL konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nicht eindeutig geklärt werden. Die Kombinationstherapie ist nur im Zulassungstext von MabThera® erwähnt, was aus der Sicht von Roche aufgrund der zeitlichen Abfolge der Zulassungen von Bendamustin und MabThera® bei CLL nachvollziehbar ist (2). In der Nutzenbewertung wird BR als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abgelehnt und für die Bewertung herangezogen (1). Dies wird begrüßt, da die Kombination BR von der zugelassenen Indikation (unbehandelte oder rezidivierende / refraktäre CLL) von MabThera® umfasst ist und die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

## 5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V..

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Ibrutinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das erneute Verfahren einer frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wird formal im Rahmen des AMNOG wegen des Überschreitens der Umsatzgrenze von € 50 Millionen durchgeführt. Bei vorbehandelten Patienten, d. h. ab der Zweitlinie, ist Ibrutinib als Kombinationspartner mit Bendamustin und Rituximab zugelassen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu gleichen Gesamtbewertungen, im IQWiG-Bericht eingeschränkt auf eine definierte Subpopulation. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</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> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach Vortherapie</td> <td>patientenindividuell, mit Rituximab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>Patienten mit mindestens 2 Vortherapien</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zum Vergleich von Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamus-</li> </ul>		Subgruppe	ZVT	pU		weitere Subgruppe	IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nach Vortherapie	patientenindividuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis	Patienten mit mindestens 2 Vortherapien	beträchtlich	Hinweis	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>				
Subgruppe	ZVT			pU			weitere Subgruppe	IQWiG																
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
nach Vortherapie	patientenindividuell, mit Rituximab	beträchtlich	Hinweis	Patienten mit mindestens 2 Vortherapien	beträchtlich	Hinweis																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tin/Rituximab vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für vorbehandelte Patienten ist umfassend. Die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzte Kombination Bendamustin/Rituximab kann in der Zweit- und Drittlinientherapie der CLL eingesetzt werden.</li> <li>• Ibrutinib führte in der Gesamtzulassungsstudie zu einer deutlichen, aber statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (<math>p=0,06</math>). In der Gruppe der Patienten mit mindestens 2 Vortherapien war der Unterschied statistisch signifikant. Aufgrund einer hohen Switching- (Crossover-) Rate vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm wird der Einfluss von Ibrutinib auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.</li> <li>• Ibrutinib führte sowohl in der Gesamtzulassungsstudie als auch in der Subpopulation der mit mindestens zwei Vortherapien behandelten Patienten zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer hochgradigen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (jeweils HR 0,2).</li> <li>• Die mittels validierter Fragebögen erhobenen Parameter der Lebensqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</li> </ul> <p>Die vorliegenden Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit von Ibrutinib. Die Dreifachkombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib ist eine weitere Therapieoption in der Zweit- und Drittlinientherapie der CLL.</p>	
<p><b>2. 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 al-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tersspezifische 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>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Die 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> <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.</p> <p>Die Indikation zur Zweitlinientherapie richtet sich nach der Behandlungsbedürftigkeit, dem Intervall zwischen Erstlinientherapie und erneuter Behandlung, sowie nach Ansprechen und Verträglichkeit der Erstlinientherapie. 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>Der Therapie-Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Zweitlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart is structured as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>fit (go go)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ohne del(17p13) oder TP53mut<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>SD / PD<sup>2</sup> oder Frührezidiv<sup>3</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>kurative Therapie:</b> lbr<sup>4</sup> gefolgt von allo SZT<sup>4</sup></li> <li><b>palliative Therapie:</b> lbr oder IdeR<sup>4</sup></li> </ul> </li> <li><b>Spätrezidiv<sup>4</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Wiederholung Primärtherapie</b> oder lbr oder IdeR</li> <li><b>andere Chemoimmuntherapie (z. B. R-Ben, Ofa-Ben)<sup>4</sup></b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>mit del(17p13) oder TP53mut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>kurative Therapie:</b> lbr gefolgt von allo SZT</li> <li><b>palliative Therapie:</b> Ven<sup>4</sup> oder IdeR</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>unfit (slow go)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ohne del(17p13) oder TP53mut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>SD / PD oder Frührezidiv</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>kurative Therapie:</b> lbr oder IdeR</li> <li><b>palliative Therapie:</b> lbr oder IdeR</li> </ul> </li> <li><b>Spätrezidiv<sup>4</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Wiederholung Primärtherapie</b> oder andere Chemoimmuntherapie (R-Ben<sup>5</sup>, R-Cb, Ofa-Cb, Ofa-Ben<sup>5</sup>)</li> <li><b>lbr</b> oder <b>IdeR</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>mit del(17p13) oder TP53mut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>kurative Therapie:</b> Ven<sup>4</sup> oder IdeR</li> <li><b>palliative Therapie:</b> Ven<sup>4</sup> oder IdeR</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>gebrechlich (no go)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>BSC<sup>4</sup></b></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Legende:</b> <span style="color: blue;">→</span> kurative Therapie; <span style="color: orange;">→</span> palliative Therapie;</p> <p><sup>1</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>2</sup> PD – Progress, SD – stabile Erkrankung; <sup>3</sup> Frührezidiv – innerhalb von 2-3 Jahren; <sup>4</sup> Spätrezidiv – nach &gt; 2-3 Jahren; <sup>5</sup> Therapie: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, Cb – Chlorambucil, lbr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab, Ven - Venetoclax; <sup>6</sup> zusätzlich PJP-Prophylaxe und CMV-Screening beachten;</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
<p>Ibrutinib war der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse von Inhibitor von B-Zell-Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase. Diese Kinasen spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten der publizierten, randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL</b></p> <table border="1"> <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 [3], RESONATE</td> <td>ab Zweitlinientherapie</td> <td>Ofatumumab</td> <td>Ibrutinib</td> <td>391</td> <td>4 vs 46<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>8,1 vs n.e.<sup>9</sup> 0,22<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046</td> </tr> <tr> <td>Chanan-Khan, 2016 [4], Dossier HELIOS</td> <td>ab Zweitlinientherapie</td> <td>Bendamustin Rituximab + Placebo</td> <td>Bendamustin Rituximab + Ibrutinib</td> <td>598</td> <td>68,3 vs 83 p &lt; 0,0001</td> <td>13,3 vs n.e. 0,2 p &lt; 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. 0,63 p = 0,0598</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>nach Flu-darabin-Therapie, ≥ 2 Vortherapien</td> <td>Bendamustin Rituximab + Placebo</td> <td>Bendamustin Rituximab + Ibrutinib</td> <td>106</td> <td>38 vs 74 p &lt; 0,0001</td> <td>9,4 vs 19,1 0,19 p &lt; 0,0001</td> <td>n.e. vs n.e. 0,396 p = 0,0179</td> </tr> <tr> <td>Burger,</td> <td>Erstlinientherapie</td> <td>Chlorambucil</td> <td>Ibrutinib</td> <td>269</td> <td>35 vs 86</td> <td>18,9 vs n.e.</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 [3], RESONATE	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	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	Chanan-Khan, 2016 [4], Dossier HELIOS	ab Zweitlinientherapie	Bendamustin Rituximab + Placebo	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	598	68,3 vs 83 p < 0,0001	13,3 vs n.e. 0,2 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,63 p = 0,0598	Dossier	nach Flu-darabin-Therapie, ≥ 2 Vortherapien	Bendamustin Rituximab + Placebo	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	106	38 vs 74 p < 0,0001	9,4 vs 19,1 0,19 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,396 p = 0,0179	Burger,	Erstlinientherapie	Chlorambucil	Ibrutinib	269	35 vs 86	18,9 vs n.e.	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 [3], RESONATE	ab Zweitlinientherapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	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																																								
Chanan-Khan, 2016 [4], Dossier HELIOS	ab Zweitlinientherapie	Bendamustin Rituximab + Placebo	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	598	68,3 vs 83 p < 0,0001	13,3 vs n.e. 0,2 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,63 p = 0,0598																																								
Dossier	nach Flu-darabin-Therapie, ≥ 2 Vortherapien	Bendamustin Rituximab + Placebo	Bendamustin Rituximab + Ibrutinib	106	38 vs 74 p < 0,0001	9,4 vs 19,1 0,19 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,396 p = 0,0179																																								
Burger,	Erstlinientherapie	Chlorambucil	Ibrutinib	269	35 vs 86	18,9 vs n.e.	n.e. vs n.e.																																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
2016 [5]	rapie, ≥65 Jahre				p < 0,001	0,16 p < 0,001	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> <b>Ergebnis für Kontrolle</b>, <b>Ergebnis für Neue Therapie</b>, <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> Median nicht erreicht;</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib</b></p> <p><b>4. 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. Diese Festlegungen entsprechen nicht mehr den aktuellen Empfehlungen der DGHO. Bei Patienten mit Frührezidiv, d. h. geringem bzw. kurzem Ansprechen auf Chemoimmuntherapie, empfehlen wir explizit den Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors. Bei Patienten mit Spätrezidiv empfehlen wir an erster Stelle eine Chemoimmuntherapie.</p>	<p>Die Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, 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>Idelalisib in Kombination mit Rituximab und Ibrutinib (als Monotherapie) sind zugelassen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, nach mindestens einer vorangehenden Therapie und wurden vom G-BA einer Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, ist ein Zusatznutzen jedoch nicht belegt.</p> <p>Der G-BA hat deshalb im geplanten Anwendungsgebiet „eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt“ bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studie CLL3001 (HELIOS) [4]. HELIOS ist eine multi-zentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich der Kombination Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab getestet. Deutsche Zentren waren in der Studie CLL3001 beteiligt. Switching (Crossover) war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p> <p>Zusätzlich zur Auswertung der Gesamtstudie hat der pharmazeutische Unternehmer eine Subgruppe von Patienten gebildet, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Sie wird als „BR-Population“ bezeichnet und umfasst 106 Patienten. Die BR-Population umfasst diejenigen Patienten der HELIOS-Studie, die refraktär auf eine Purinanaloga-Therapie waren und mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten haben. Anhand dieser beiden Kriterien, die gleichzeitig auch Stratifizierungsfaktoren der Studie waren, ist aus Sicht des pU sichergestellt, dass BR die optimierte Chemotherapie in Kombination mit Rituximab für die selektierte Population ist.</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>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in Studien bei Patienten mit CLL. In der HELIOS-Studie fand sich ein Unterschied zugunsten von Ibrutinib mit einem Hazard Ratio von 0,63. Der p-Wert liegt bei 0,0598. Das Gesamtüberleben war nicht primärer Endpunkt der Studie. 90 Patienten (31%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieses ethisch gerechtfertigte Studiendesign kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen. Bei Verwendung der mathematischen Modelle IPCW (Inverse Probability Censoring Weights) und RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) bestätigt sich diese Vermutung. Die Hazard Ratios liegen bei 0,549 (IPCW) und bei 0,562 (RPSFT).</p> <p>In der BR-Population ist die mediane Überlebenszeit im Kontrollarm kürzer, passend zum fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach <math>\geq 2</math> Vortherapien. Der Unterschied zugunsten von Ibrutinib ist in dieser Subgruppen deutlich, auch statistisch signifikant mit einem p-Wert <math>&lt; 0,05</math>. 23 Patienten (43%) waren zum Zeitpunkt der Analyse vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm gewechselt.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio (HR): 0,671 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,442; 1,019]; p-Wert = 0,0595). In der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Teilpopulation liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,43 [95%-KI: 0,21; 0,89]; p = 0,022); die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache betrug im Vergleichsarm 34,5 Monate und wurde im Interventionsarm zum Datenschnitt vom 1. Oktober 2015 noch nicht erreicht. Angaben zur Beobachtungs- und Behandlungsdauer lagen für die Teilpopulation nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten im Vergleichsarm (23 Patienten zum zweiten Datenschnitt, entsprechend 43%) mit Behandlungswechsel zu Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab weist der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Im weiteren Verlauf der Studie stieg der Anteil an Patienten mit Behandlungswechsel stetig an, sodass aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten späteren Datenschnitten keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorgehen, die über die vorliegenden Ergebnisse hinausgehende Informationen beinhalten. Die nachgereichten 3. und 4. Datenschnitte werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</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>4. 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>Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität weder für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, noch hinsichtlich der mittels des FACIT-Fragebogens nochmals erhobenen Fatigue ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin und Rituximab alleine vor.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Ibrutinib-Arm der HELIOS-Studie war das progressionsfreie Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,2 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Medikamenten in der Onkologie sehen.</p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-haltigen Arm signifikant gegenüber dem Kontrollarm der HELIOS-Studie verlängert (<b>83 vs 68,3%</b>).</p> <p>In der BR-Population ist die Richtung der Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib gleich, allerdings auf einem niedrigeren Niveau, verglichen mit der Gesamtstudienpopulation.</p>	<p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der HELIOS-Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach IWCLL-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das PFS (nach IRC-Assessment) war in der Ibrutinib-Behandlungsgruppe zum ersten Datenschnitt gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Median noch nicht erreicht vs. 8,6 Monate; HR: 0,243 [95%-KI: 0,139; 0,424]; p &lt; 0,0001). Zum zweiten Datenschnitt liegen keine Angaben zum PFS nach IRC-Assessment vor.</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 CLL3001 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>

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>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch, in der RESONATE-Studie durchgehend über 80%.</p> <p>Bei den verschiedenen Parametern der Lebensqualität fanden sich nur wenige Unterschiede zwischen Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib und Bendamustin/Rituximab.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELIOS-Studie mittels der Funktions-skalen des EORTC-QLQ-C30 erhoben. Als klinisch relevanter Unterschied wurde, wie auch bei den Symptomskalen, jeweils eine Änderung um 10 Punkte angesehen.</p> <p>Ausschließlich für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination vor (HR: 0,54 [95%-KI: 0,29; 0,996]; p = 0,049). Alle weiteren Funktionsskalen zeigten weder hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung noch hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevant waren auch bezüglich der Funktions-skalen des EORTC-QLQ-C30 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts, da später erhobene Ergebnisse aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als weniger aussagekräftig erachtet werden.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere, unerwünschte Ereignisse traten bei 52% der Patienten im Ibrutinib- und bei 44% der Patienten im Kontrollarm auf. Die Anzahl von Todesfällen im möglichen Zusammenhang mit einem schweren unerwünschten Ereignis war mit 19 bzw. 18 Patienten gleich. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 in den beiden Armen der HELIOS-Studie waren Neutropenie (54 vs 51%) und Thrombozytopenie (15 vs 15%).</p>	<p>Für die Bewertung der Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der HELIOS-Studie vom 1. Oktober 2015 herangezogen.</p> <p>Für nahezu alle Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Studienarmen der HELIOS-Studie wurde ein unerwünschtes Ereignis aufgezeichnet (Interventionsarm: 98,1 %, Vergleichsarm: 98,1 %).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (HR: 0,96 [95%-KI: 0,57; 1,62]; <math>p = 0,874</math>). Aufgrund fehlender Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse durch unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauern verzerrt sind. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind darüber hinaus aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Behandlungswechsel als potenziell hochverzerrt anzusehen.</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR: 0,67 [95%-KI: 0,44; 1,02]; <math>p = 0,064</math>). Abweichend von den SUEs, die im Median nach 13,4 (Interventionsarm) bzw. 11,4 Monaten (Vergleichsarm) auftraten, traten schwere UEs mit CTCAE-Grad 3/4 im Median bereits nach 2,3 (Interventionsarm) bzw. 1,6 Monaten (Vergleichsarm) auf. Da ein Großteil der SUEs mit CTCAE-Grad 3/4 für die Studienpatienten erstmalig innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftraten, ist von einem geringeren Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auszugehen, da in diesem Zeitraum wenige Patienten aufgrund eines Progresses in den Interventionsarm wechselten.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant voneinander (HR: 0,39 [95%-KI: 0,15; 1,01]; <math>p = 0,052</math>). Die im Dossier vorgelegten Daten sind jedoch nicht vollständig interpretierbar.</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>tierbar, da daraus nicht hervorgeht, wie viele Abbrüche wegen UEs auf die in beiden Armen angewandte Bendamustin/Rituximab-Therapie zurückzuführen sind. Entsprechende Daten, die eine Zuordnung der Therapieabbrüche zu den einzelnen Therapie-komponenten erlaubt hätten, wurden im Stellungnahmeverfahren nur für die nicht berücksichtigte, erweiterte Teilpopulation, nicht aber für die hier herangezogene Teilpopulation a) nachgereicht.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG übernimmt die Patienten nach Fludarabin-Vortherapie und mindestens 2 Vortherapien, die sog. BR-Population, aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und macht diese Subgruppe von 106 Patienten zur Grundlage seiner Berechnungen. Der Bericht kommt weitgehend zu denselben Schlussfolgerungen wie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p>	<p>Für das Nutzenbewertungsdossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer anhand der Stratifikationsmerkmale eine Teilpopulation der HELIOS-Studie mit Patienten mit mindestens 2 Vortherapien und Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-Therapie gebildet, da für diese angenommen werden kann, dass Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation hinreichend sicher abgebildet ist. Von den insgesamt 578 in die HELIOS-Studie eingeschlossenen Patienten sind 106 dieser Teilpopulation zuzuordnen (jeweils 53 Patienten im Interventions- und Vergleichsarm).</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu einer erweiterten Teilpopulation nachgereicht, die Patienten mit mindestens zwei Vortherapien oder solche mit Refraktärität gegenüber einer vorangegangenen Purinanaloga-Therapie umfasst. Für diese Population ist nicht davon auszugehen, dass für alle umfassten Patienten Bendamustin und Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie, darstellt. Für einen nicht bestimmbareren Anteil der Patienten ist davon</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)
		auszugehen, dass eine andere Therapieoption, wie beispielsweise Chlormambucil in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper, geeigneter gewesen wäre. Die nachgereichte, erweiterte Patientenpopulation wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Ibrutinib gehört, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL-Patienten. Ibrutinib ist sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wirksam. In den Ergebnissen der 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. Gleichzeitig ist die Therapie ausreichend gut verträglich. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt zwar in der Dreifach- höher als in der Zweifachkombination, die Nebenwirkungen sind aber gut beherrschbar, teilweise auch vermeidbar.</p> <p>Die Zulassungsstudie HELIOS zur Wirksamkeit der Integration von Ibrutinib in eine Chemoimmuntherapie hatte ein korrektes, sauberes Design. Aufgrund der guten Daten zur Wirksamkeit der neuen TKI als Monotherapie führt HELIOS allerdings aktuell nicht dazu, dass wir die Dreifachkombination als Standard empfehlen. Hierzu wäre ein zusätzlicher Vergleich von Bendamustin/Rituximab/Ibrutinib versus Ibrutinib erforderlich.</p>	<p>In der Gesamtschau der berücksichtigten Endpunkte liegen für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ausschließlich positive Ergebnisse vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität ergaben sich deutliche Vorteile für Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Lebensqualität liegt ein einzelnes positives Ergebnis hinsichtlich der sozialen Funktion vor. In Anbetracht der genannten positiven Ergebnisse kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ibrutinib in der vorliegenden Indikation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schwere-grades 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 therapie relevanten Nutzens, da eine für die Patienten moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.</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, Januar 2017. <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

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ibrutinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2017  
von 16.00 Uhr bis 16.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Baierl  
Frau Dr. Unnebrink

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

Herr PD Dr. Eisele  
Herr Dr. Graebert  
Herr Dr. Sindern  
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Hoffmann  
Frau Dr. Hog

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

Herr Prof. Dr. Stilgenbauer  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Levin  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. – Herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel! Manche von Ihnen begrüße ich heute schon zum sechsten Mal. Jetzt geht es um Ibrutinib, ein neues Anwendungsgebiet in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung der vorbehandelten CLL. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Dezember 2016, zu der zum einen Janssen-Cilag als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die DGHO Stellungnahmen abgegeben haben, zudem AbbVie, Roche Pharma AG und Medac sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll wieder einmal die Anwesenheit feststellen: Für Janssen müsste Herr Privatdozent Dr. Eisele da sein – ja –, dann Herr Dr. Graebert – ja –, Herr Dr. Sindern – ja – und Herr Dr. Tomeczkowski – ja. Irgendwann lernen wir es; wir haben es immer mit dem Namen. Sie hatten eben schon das Vergnügen, der vorherigen Anhörung zu folgen. – Weiter sind für die DGHO Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Stilgenbauer da. Dann müssten für AbbVie Herr Dr. Baierl – ja – und Frau Dr. Unnebrink da sein – ja –; dann ist für Medac Herr Dr. Erdmann immer noch da, für Roche Frau Dr. Hoffmann – ja – und Frau Dr. Hog – ja, und Herr Levin und Herr Dr. Rasch sind auch noch da. Es ist niemand da, der nicht aufgerufen worden ist.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte immer Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir sollten uns heute in der Anhörung neben den Punkten, die Sie adressieren werden, vor allen Dingen mit der Frage beschäftigen, wie die nachgereichten Datenschnitte zu berücksichtigen sind und ob sich daraus zusätzliche Erkenntnisse ergeben, außerdem mit der Fragestellung, ob ein Zusatznutzen für die nachgereichte erweiterte Teilpopulation möglicherweise feststellbar ist. Das sind aber nur zwei Punkte aus einer Reihe von anderen Fragestellungen, die Sie sicherlich adressieren werden. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne will ich hier die Gelegenheit zu einer Stellungnahme nutzen. Bevor ich mit meinen einleitenden Worten starte, möchte ich meine Kollegen vorstellen, die Sie auch schon aus den früheren Anhörungen zu Ibrutinib kennen. Da ist zunächst Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, direkt neben mir, hauptverantwortlich für das Dossier, ferner Herr Dr. Klaus Sebastian Graebert aus unserer Medizinabteilung sowie Herr Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, der methodische Fragen im Dossier bearbeitet hat.

Dies ist bereits das vierte Nutzenbewertungsverfahren für Ibrutinib, das innerhalb von zwei Jahren durchgeführt wird. Mit der chronischen lymphatischen Leukämie, dem Mantelzell-Lymphom und Morbus Waldenström besitzt Ibrutinib als Monotherapie bereits für drei B-Zell-Erkrankungen eine Zulassung. Aus dem sehr umfangreichen Forschungsprogramm erwarten wir in den nächsten zwei bis drei Jahren weitere Zulassungen, darunter für die Erstlinientherapie beim Mantelzell-Lymphom und diffus großzelligen Lymphom, für vorbehandelte Patien-

ten mit follikulärem Lymphom sowie Marginalzonen-Lymphom, aber auch weitere Zulassungen im Bereich der Erstlinienbehandlung der CLL.

Mit der zuletzt erfolgten Zulassung von Ibrutinib, nämlich Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, befinden wir uns wieder in der Zielpopulation der allerersten Bewertung, bei den vorbehandelten Patienten mit einer CLL, genauer denjenigen Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Die Zulassung erfolgte auf Basis einer kontrollierten und randomisierten Phase-III-Studie, der HELIOS-Studie, die auch Grundlage für die Nutzenbewertung ist.

Die CLL bleibt trotz Chemoimmuntherapie unheilbar. Grundsätzlich steht daher bei körperlich belastbaren Patienten die Verlängerung des Überlebens im Vordergrund. In allen Studien hat sich Ibrutinib als sehr wirksam erwiesen und insbesondere bei der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sehr überzeugende Ergebnisse gezeigt. Die hohe Wirksamkeit hat auch das IQWiG in seinem Bericht bestätigt und über den statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet, was in Einklang mit unserem Dossier steht. Die aus unserer Sicht heute wichtigste Fragestellung – ich glaube, das betrifft, Herr Professor Hecken, auch den zweiten Punkt, den Sie genannt haben – ist, ob der Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für alle Patienten, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt, gilt.

Wir haben im Dossier auf Basis von Stratifizierungsfaktoren eine Patientenpopulation gebildet, für die wir anhand der Baseline-Charakteristika eindeutig sagen können, dass es sich um eine Population handelt, für die Bendamustin/Rituximab patientenindividuell die optimierte Therapie ist. Genau das war die gestellte Aufgabe, um die HELIOS-Studie für die Feststellung eines Zusatznutzens verwenden zu können. Durch Zuschnitt der Teilpopulation anhand von Stratifizierungsmerkmalen konnte die Randomisierung erhalten bleiben, was eine Minimierung des Verzerrungspotenzials bewirkt. In dieser Population ging es darum, das Effektmaß mit hoher Validität zu bestimmen.

Das IQWiG hat bestätigt, dass die verwendeten Kriterien geeignet waren, um eine Patientenpopulation zu bilden, für die BR eine optimierte Therapie im Sinne der zVT darstellt. Für diese Population ergab sich im Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard-Ratio von 0,43, was einer Risikoreduktion von 57 Prozent entspricht. Dem positiven Effekt beim Gesamtüberleben steht dabei kein negativer Effekt entgegen.

Gleichzeitig weist das IQWiG aber darauf hin, dass es in der Zielpopulation weitere Patienten gibt, für die BR patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt, etwa solche mit nur einer Vortherapie. Dies sind zum Beispiel Patienten, für die aufgrund ihres schlechten Ansprechens in der Ersttherapie eine Retherapie mit Purinanaloga nicht infrage kommt. Um auch diese Patienten mit zu erfassen, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme eine erweiterte Population eingereicht, welche den alten Zuschnitt vollumfänglich umfasst und ebenfalls mit den Stratifizierungsfaktoren sehr gut abbildbar ist. Aus unserer Sicht werden damit ganz überwiegend diejenigen Patienten charakterisiert bzw. erfasst, für die Bendamustin/Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt und die dies aufgrund der uns vorliegenden Versorgungsdaten in der realen Versorgung auch erhalten.

In unserer Stellungnahme haben wir neben den Ergebnissen der erweiterten Population auch Ergebnisse aus neuen Datenschnitten – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken –, die bei Abfassung des Dokuments noch nicht vorlagen, eingereicht. Mit dem vierten

Datenschnitt liegen nunmehr Daten für eine mediane Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 37 Monaten vor. Über alle Datenschnitte zeigt sich in allen Populationen eine Reduktion des Risikos zu versterben um mindestens 35 Prozent. In den aktuellen Datenschnitten sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben jeweils in der ursprünglichen BR-Population sowie in der erweiterten BR-Population und der gesamten Studienpopulation statistisch signifikant zugunsten von Ibrutinib, und dies, obwohl die Ergebnisse durch das Cross-over der Placebo-Patienten in den Ibrutinib-Arm zuungunsten von Ibrutinib verzerrt wurden.

Die neuen Datenschnitte bestätigen darüber hinaus, dass den positiven Effekten nach wie vor keine negativen Effekte entgegenstehen. Die aktuellen Datenschnitte weisen darauf hin, dass die Lebensverlängerung sowohl für die BR-Population als auch für die erweiterte BR-Population vergleichbar hoch ist. Somit ist davon auszugehen, dass alle Patienten, die nach einer Vortherapie für eine Chemo-Immuntherapie mit BR geeignet sind, von der Kombinationstherapie Ibrutinib plus Bendamustin/Rituximab profitieren. Die Differenz im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen beträgt auf Grundlage der vorliegenden Daten mindestens circa 14 Monate. Damit sehen wir einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt, der für all diejenigen Patienten gilt, für die Bendamustin/Rituximab patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Sindern. – Ich habe als Erstes Frau Müller, dann Herrn Eyding.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen. Die eine betrifft die nachgereichte erweiterte Bendamustin/Rituximab-Population. Sie haben jetzt kurz angesprochen, Sie hätten hiermit doch auf eine Kritik oder eine Anmerkung des IQWiG reagiert, die angemerkt hätten, dass in Einzelfällen eben auch Patienten mit nur einer Vortherapie möglicherweise für die BR geeignet gewesen wären. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie das aufgrund dieser Anmerkung des IQWiG nachgereicht haben?

Ich empfand es als etwas irritierend, dass Sie das erst jetzt mit der Stellungnahme gemacht haben; denn ich denke, medizinisch plausible Gründe werden sich im letzten halben Jahr ja wahrscheinlich nicht geändert haben. Vielleicht könnten Sie das darlegen. Sie haben eben begründet, Sie wollten ganz valide Daten im Dossier haben. Das habe ich, hoffe ich, richtig verstanden. Aber warum haben Sie das jetzt vorgelegt, und welche Relevanz sehen Sie? Wollen Sie die Ergebnisse nur bestätigen, oder geht das darüber hinaus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Frau Dr. Müller:** Dann kommt noch eine zweite Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay.

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen):** Ja, zuerst sind wir an die HELIOS-Studie herangegangen; wir wollten eine Population bilden, bei der wir davon ausgehen können, dass ausschließlich BR die einzige Therapieoption ist, also die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt. Wir hatten die beiden Stratifizierungsfaktoren, also refraktär auf Purinanaloga-Vortherapie und mehr als zwei Vortherapien. So konnten wir uns sehr sicher sein – das hat ja auch das IQWiG bestätigt –, dass das hier eine Population ist, die wirklich nur noch BR als Therapiemöglichkeit hat.

Dies haben wir zusammen mit der HELIOS-Studie eingereicht. Nachdem der Kommentar vom IQWiG kam – na gut, aber auch bei Patienten mit nur einer Vortherapie könnte es sein, dass auch für diese Patienten BR die patientenindividuell optimierte Therapie ist –, haben wir überlegt: Wie können wir das weiter optimieren, also eine größere Population darstellen? Unter Berücksichtigung der Randomisierungsfaktoren – also der Stratifizierungsfaktoren, um die Randomisierung möglichst aufrechtzuerhalten – blieb dann nur übrig, diese zweite Population zu bilden. Sie haben wir dann maßgeblich gebildet, um wirklich die Übertragbarkeit der Ergebnisse, die in beiden Populationen konsistent sind, zu zeigen. Wir sehen in beiden Populationen für die vorgelegten neuen Datenschnitte signifikante Ergebnisse im Gesamtüberleben, sodass wir über die etwas größere Population die Übertragbarkeit auf die Versorgungslandschaft eher gegeben sehen. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn Sie das gestatten, Frau Müller: Herr Kaiser wollte dazu etwas anmerken. – Ja, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist richtig, dass wir das im Bericht angemerkt haben, allerdings nicht in dem Ausmaß, wie Sie es jetzt untersucht haben. Wir haben nicht gesagt, dass Sie jeden Patienten, der auf eine Vortherapie mit Purinanaloga refraktär war, zwingend als für Bendamustin/Rituximab geeignet ansehen sollten. Vielmehr haben wir gesagt, dass die Definition, die Sie gebildet haben, eine nachvollziehbare ist und der Fehler bezüglich dessen, dass hier vielleicht ein, zwei oder drei Patienten nicht beachtet worden sind, vernachlässigbar ist. Das ist der Punkt. Was Sie jetzt gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben die Population schlicht verdreifacht. Das hat mit Einzelfällen ja erst einmal nichts mehr zu tun. Sie sagen jetzt, dass eigentlich jeder, der auf Purinanaloga-Vortherapie refraktär war, zwingend Bendamustin/Rituximab bekommen müsste. Das teilen wir jetzt an dieser Stelle so nicht.

Insofern halten wir die nachgereichten Daten a) für unnötig, weil wir auch die ursprüngliche Auswertung von Ihrer Aussagekraft her nicht infrage gestellt, sondern das Gegenteil gesagt haben, und b) auch nicht für zielführend, weil Sie jetzt eine Population gebildet haben, bei der man eben nicht davon ausgehen kann – im Gegensatz zur ersten BR-Population –, dass hier wirklich Bendamustin/Rituximab die patientenindividuelle Therapie ist. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar zu den Datenschnitten, die Sie nachgereicht haben, zu dem dritten und dem vierten Datenschnitt. Sie haben ja nach der Interimanalyse entblindet, wenn ich das richtig sehe, und haben jetzt Overall Survival nachgereicht, ich glaube, PFS- und Safety-Daten. Wie sehen Sie denn jetzt die Verzerrung dieser einzelnen Parameter, wenn Sie sie nach Entblindung nachreichen? Also, Overall Survival – das ist klar – wird durch Entblindung wahrscheinlich nicht so, aber die anderen – – Also, inwiefern sehen Sie die nachgereichten Datenschnitte hier im Sinne eines Vergleiches als verwertbar, und warum haben Sie entblindet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Eisele, bitte.

**Herr PD Dr. Eisele (Janssen):** Ich gehe auf die Frage der Verzerrung ein. Es wird vom IQWiG bereits in der Nutzenbewertung angemerkt, dass eine Reihe von Endpunkten verzerrt sind. Wir reichen jetzt zu den neuen Datenschnitten verschiedene Endpunkte nach, insbesondere auch das Overall Survival. Ich weiß nicht, ob Sie das jetzt gerade genannt hatten.

Selbstverständlich haben wir die Overall-Survival-Daten jetzt auch mit eingereicht. Da ist es so, dass wir eine Verzerrung annehmen, die erst einmal von der Verblindung unabhängig ist, die aber mit dem Cross-over zusammenhängt. Diese Verzerrung wirkt sich eben zuungunsten von Ibrutinib aus. Wir sehen trotz dieser Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib durch das Cross-over diese signifikanten Overall-Survival-Vorteile in dieser BR-Population über alle Datenschnitte und eben auch in den neuen Datenschnitten über die verschiedenen Populationen. – Dies zum Verzerrungspotenzial.

**Herr Dr. Graebert (Janssen):** Um zu ergänzen, warum die Studie entblindet wurde: Nach der ersten Zwischenanalyse gab es am 10. März 2015 ein Safety Board, bei dem diese Ergebnisse vorgelegt worden sind. Das Safety-Komitee hatte empfohlen, die Studie zu entblinden; dem ist die Firma dann nachgekommen und hat mit dem Amendment IV von April 2015 die Studie entblindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch Herr Kaiser, dann Herr Eyding.

**Herr Dr. Kaiser:** Meines Erachtens hilft es bei der Wertung der Relevanz des dritten und vierten Datenschnittes, sich zu überlegen, wie man diese Datenschnitte werten würde, wenn die Ergebnisse nicht konsistent wären. In der jetzigen konsistenten Situation ist es ja im Grunde genommen bestätigt. Aber jetzt nehmen Sie einmal an, dass Overall Survival wäre anders gewesen oder die Ergebnisse zu der Lebensqualität wären deutlich anders gewesen. Ich gehe davon aus, dass Sie dann Folgendes geschrieben hätten – das ist jetzt rein hypothetisch; aber wir hatten schon andere Fälle hier in den G-BA-Bewertungen gehabt –, aufgrund erstens des zunehmenden Cross-overs und zweitens der Entblindung der Studie sei die Verzerrung des dritten und vierten Datenschnitts höher, er sei also nicht so hoch zu gewichten wie der erste und zweite Datenschnitt, und dies völlig nachvollziehbarerweise. Je höher das Cross-over und zusätzlich noch die Entblindung bei den Datenschnitten jetzt, umso größer ist das verzerrende Element. Hier spielt es, wie gesagt, keine große Rolle, weil Sie über die Datenschnitte konsistente Ergebnisse haben; aber ich meine, es hilft einfach dabei, diese Überlegung einmal anzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön; postfaktisch. – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe ebenfalls mehrere Fragen zu der Studie, vor allem zu der BR-Population. In der BR-Population ist es leider so, dass Sie eine ganze Reihe von prognostischen Markern zuungunsten des Placeboarms verzerrt haben. Sie haben beispielsweise 30 versus 43 Prozent bei drei bis vier Patienten, immer jeweils in dem IBR-Arm, also dem Ibrutinib-Bendamustin/Rituximab-Arm, versus dem Bendamustin/Rituximab-Arm, also nur 30 Prozent in dem Testarm und 43 Prozent im Kontrollarm. Sie haben Bulky Tumor in 57 Prozent des Testarms und in 70 Prozent des Kontrollarms. Sie haben eine Refraktärität versus Purinanaloga-Vortherapie in 32 Prozent des Testarms und in 40 Prozent des Kontrollarms. Sie haben ein Kurzzeitrezidiv, also Patienten, die besonders schnell ein Rezidiv bekommen, in 17 Prozent des IBR-Arms versus 36 Prozent im Kontrollarm. Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind die Analysen, die Sie gemacht haben, zwar multivariate Analysen; aber Sie haben nur die Stratifizierungsvariablen als Covariate eingeführt. Um den Überlebensvorteil sicher beurteilen zu können, bräuchte man eigentlich noch eine Analyse, die für diese

prognostischen Marker ebenfalls korreliert. Die Frage ist, ob Sie das noch nachliefern könnten, damit man diesen Vorteil wirklich beurteilen kann.

Wir haben keine Baseline-Daten zu der erweiterten Population. Ich weiß nicht, ob es da genauso ist. Auch wenn ich selber glaube, dass wir sie nicht bewerten könnten, wissen wir da so gar nichts. Da gibt es keine Baseline-Daten, da kann man das gar nicht beurteilen. Das wäre auch noch relevant.

Zweite Frage: Sind die Progressereignisse in den unerwünschten Ereignissen mit erfasst, oder haben Sie Progresse, die klar ein Krankheitsprogress sind, aus den UE-Daten herausgerechnet? Ich gehe davon aus, dass das nicht der Fall ist, weil Sie ja wirklich im Ibrutinib-Arm Vorteile bei den schweren UE haben. Da sind Sie ja fast an der Signifikanzgrenze für Vorteile von Ibrutinib-Patienten, was durch die Hinzunahme einer weiteren Substanz gegenüber Placebo eigentlich nicht erklärbar wäre. Deshalb gehe ich davon aus, dass auch die Progresse mit enthalten sind. Es wäre auch hilfreich, dazu noch eine Auswertung zu bekommen, die diejenigen Progresse, die klar Krankheitsprogress sind, aus den unerwünschten Ereignissen herausrechnet, damit man wirklich eine klare Auswertung der Nebenwirkungen hat und nicht eine Mischung aus Wirkung und Nebenwirkungen.

Die andere Frage ist jetzt nicht so wichtig; aber das können Sie vielleicht auch kurz beantworten: Von wem sind der dritte und der vierte Datenschnitt getriggert worden? Ist das etwas, was die Behörden von Ihnen verlangt haben? Haben Sie das frei selber festgelegt? Woher kommen die eigentlich? Ich habe das jetzt im Dossier nicht so schnell gefunden. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen):** Vielleicht kann ich beginnen. Ich gehe nur kurz auf den ersten Teil ein. – Sie haben die Schiefelage bei der BR-Population angesprochen, und Sie haben gesagt, dass wir da beim Rai-Stadium III eine Verzerrung zu unseren Gunsten haben, also 30 versus 43 Prozent. Wir haben die Baseline-Charakteristika für die neue, für die erweiterte BR-Population vorgelegt; da sieht das deutlich besser aus. Ich kann das jetzt hier kurz zitieren. Das Rai-Stadium III haben wir hier im Kombinationsarm zu 14,7 Prozent und zu 15,9 Prozent im Kontrollarm; das ist also fast ausgeglichen. Sie sprachen Bulky Disease an: Da war der Unterschied 57 Prozent zu 70 Prozent; da haben wir jetzt 62 zu 58 Prozent. Das ist jetzt also deutlich ausgeglichener.

Wir sehen diese Verzerrung nicht. Das ist auch ein Grund, warum wir jetzt die erweiterte Population noch vorgelegt haben. Wir sehen eben konsistente Ergebnisse, sodass wir davon ausgehen, dass die Ergebnisse nicht durch diese Schiefelage zustande gekommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage unmittelbar dazu. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe trotzdem eine Nachfrage. Ich bin selber – das habe ich gesagt – nicht davon überzeugt, dass die erweiterte Population die richtige Population ist. Ich glaube, dass es tatsächlich die BR-Population ist, die Sie eingereicht haben. Die Frage ist, ob Sie trotzdem für die entsprechenden Analysen in der BR-Population noch eine mit multivariaten Verfahren adjustierte Analyse nachreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann natürlich nicht beurteilen, ob der pU das nachreichen kann. Ich glaube, dass das technisch natürlich geht, weil er alle Informationen hat. Ich möchte nur davor warnen, jetzt hier irgendein Data-Mining zu betreiben.

Es ist keine vorab definierte Analyse. Jetzt kann man sich nämlich auch noch den ECOG nehmen, bei dem es überhaupt keinen Unterschied gibt, und zudem kann man noch die Kurvenrotation heranziehen, womit es sogar umgedreht ist. Es ist ein Problem, jetzt hier einseitig bestimmte Faktoren, die aufgefallen sind, in die multivariate Analyse hineinzunehmen und andere herauszulassen. Wenn Sie bei dieser Population mit 53 Patienten jetzt noch zehn Faktoren in Ihre multivariate Analyse hineinrechnen, haben wir ganz andere Probleme. Ich würde also dringend davor warnen, post hoc hier eine solche multivariate Analyse durchzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte; dann Herr Eyding.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DHGO):** Wir sehen durchaus, dass ein gewisses Ungleichgewicht da ist. Ein für uns sehr starker Parameter ist die Zeit seit der letzten Therapie, also die Zeit bis zum Progress. Sie liegt in den beiden Armen zwischen 2,6 und 2,9 Jahren; das ist also sehr vergleichbar. Das halten wir für sehr stark, und das zeigt eher, dass eine große Vergleichbarkeit der Arme da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Es gibt ja Verfahren, mit denen man das Data Mining etwas minimieren kann, indem man nur Faktoren nach vorher definierten Kriterien in eine solche multivariate Analyse einbezieht, die dann irgendwie rückwärts oder vorwärts erfolgt; keine Ahnung. Das kann man natürlich machen, um sich davor zu schützen, dass man wirklich nur die hineinnimmt, die zuungunsten oder zugunsten einer Kovariate gehen. Das wäre sicherlich auch ein empfehlenswertes Verfahren. Da kommen dann vielleicht auch nicht alle mit hinein.

Es ist sicherlich Zufall; manchmal ist es eben einfach so, dass man bei einer kleinen Gruppe dieses Pech hat, dass man eine so ungünstige Verteilung bekommt. Aber es ist trotzdem auffällig, dass man für viele Faktoren diese Verzerrungen in eine Richtung hat. Insofern glaube ich, dass es angemessen wäre, dies zu versuchen und es zumindest im Sinne einer Sensitivitätsanalyse nachzureichen.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen):** Ich möchte hier nur anmerken: Wir haben drei Populationen. Die Gesamtstudie haben wir ebenfalls vorgelegt, und auch da haben wir statistisch signifikante Daten zugunsten der Kombinationstherapie. Es scheint also insgesamt konsistent zu sein, auch über die letzten Datenschnitte in allen Populationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Sie haben halt eine kleinere Power in der Subgruppe; deswegen brauchen Sie einen größeren Effekt. Wenn der größere Effekt auf einer Verzerrung beruht, dann ist das natürlich nur ein sehr wackliger oder schwacher Konsistenznachweis. Insofern bleibt die Frage aus meiner Sicht immer noch so im Raum stehen; da beißt die Maus keinen Faden ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Uns hat das, was Herr Kaiser gesagt hat, eigentlich überzeugt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, ich warte jetzt nur noch auf die Antwort des pharmazeutischen Unternehmers, der sagt, er sieht keine Möglichkeit, die gewünschten Daten noch vorzulegen. Damit wäre die Frage beantwortet. Anschließend müssten wir eben gucken, was wir ohne diese Daten und ohne diese Feinzeile noch machen würden.

**Herr PD Dr. Eisele (Janssen):** Kurzfristig sehen wir jetzt auch nicht, dass wir diese Analyse machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Nächste Frage. – Datenschnitte, zweiter Fragenteil.

**Herr Dr. Graebert (Janssen):** Diese Frage wollte ich noch beantworten. Von Herrn Eyding war die Frage gestellt worden, warum weitere Analysen durchgeführt wurden. Nach der Entblindung der Studie ist eben im Amendment IV festgelegt worden, dass die Studiendauer von vier auf fünf Jahre verlängert wird, und es ist beschrieben und festgelegt worden, dass regelmäßig in Bezug auf den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte weitere Analysen durchgeführt werden. Der dritte Datenschnitt ist jetzt das Dreijahres-Follow-up. Der vierte Datenschnitt wurde durchgeführt; die Daten aus diesem Datenschnitt wurden in unserem Periodic Safety Update Report verwendet, in den sie voll eingegangen sind.

Die andere Frage, die noch offen war, war die nach unerwünschten Ereignissen und danach, ob die Prognose enthalten sind. Meines Erachtens haben wir das vollständig dargelegt. Im Nachberechnungsdokument haben wir die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Wir haben auch die unerwünschten Ereignisse größer Grad 3 dargestellt, die SAEs größer Grad 3, und zwar nach Preferred Term. Das heißt, Sie können dem Dokument entnehmen, welche Nebenwirkungen im Studienverlauf aufgetreten sind. Ferner haben wir dargelegt, welche Gründe für Therapieabbrüche im Verumarm oder im Placeboarm vorlagen, und ebenso haben wir dargestellt, welche Gründe für die Todesfälle verantwortlich waren.

**Herr Dr. Eyding:** Aber das heißt dann schon, dass Prognose, die jetzt wahrscheinlich keine Nebenwirkungen sind, mit in den UEs enthalten sind?

**Herr Dr. Graebert (Janssen):** Nein. Wie gesagt, wir haben die Nebenwirkungen einzeln dargestellt. Das ist auch das, was wir statistisch verglichen haben. Die Prognose sind ja in den Analysen zum progressionsfreien Überleben enthalten. Das heißt, beispielhaft haben wir dargestellt, wie hoch die Inzidenz von Neutropenien und Thrombopenien ist, und das addiert sich zu der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Neutropenien sind also immer eine Nebenwirkung und nie Zeichen eines Progresses.

**Herr Dr. Graebert (Janssen):** Natürlich kann man das so nicht unbedingt auflösen. Letztlich halten wir uns an das Studienprotokoll, und darin ist festgelegt, dass jegliches unerwünschte Ereignis, das im Studienverlauf erstmals auftritt oder das sich verschlechtert, als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Sie haben recht, es gibt natürlich immer noch eine Kausa-

litätsbewertung durch den behandelnden Arzt. Aber letztlich sind hier bei den Nebenwirkungen praktisch die Gesamtzahlen dargestellt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe noch eine Nachfrage zum Cross-over, die ich eben vergessen habe. Wie hoch waren die Cross-over-Raten im dritten und vierten Datenschnitt? Dazu habe ich in den jetzigen Nachreichungen nichts gefunden.

**Herr Dr. Graebert (Janssen):** Zur BR-Population lag die Cross-over-Rate zum dritten Datenschnitt bei 45,3 Prozent, entsprechend auch im vierten Datenschnitt. Die Therapie war ja weit fortgeschritten. Für die erweiterte BR-Population lag die Cross-over-Rate bei 53,6 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie eine Frage? – Ja, bitte schön, Frau Müller; dann Herr Eyding.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Anschlussfrage, eine Verständnisfrage zu dem Punkt mit dem Cross-over, weil wir das Problem dieser hohen Cross-over-Raten in der Entblindung haben. Die Frage richtet sich an die DGHO, weil Sie in der Stellungnahme darauf sowie auf den Punkt hingewiesen hatten, dass der in der Gesamtgruppe nicht signifikante Überlebensvorteil aufgrund dieses Cross-over-Anteils von damals noch 31 Prozent eher unterschätzt werden würde. Zudem hatten Sie auf komplexe Methoden zur Adjustierung für Cross-over hingewiesen, die eben niedrigere Hazard Ratios ergeben haben. Jetzt wollte ich einmal fragen, wie Sie das sehen. Diese Methoden sind ja an Annahmen geknüpft. Meine Frage ist einfach, ob Sie sie erfüllt sehen und ob Sie aus klinischer Erfahrung etwas dazu sagen könnten, da zum Beispiel bei diesem IPCW-Modell davon ausgegangen wird, dass die möglichen Einflussfaktoren auf Overall Survival und Cross-over-Wahrscheinlichkeit bekannt sind.

Bei dem Rank-preserving Structural Failure Time Model wird davon ausgegangen, dass die Wirkung unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist. Das ist auch noch eine Frage, ob Sie aus klinischer Sicht zu diesen beiden Voraussetzungen etwas sagen könnten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir kannten diese neuen Daten nicht. Wir waren noch von 31 Prozent Cross-over ausgegangen. Das waren die Daten, die uns vorher vorlagen. Dass dieser Wert jetzt über 50 Prozent ist, wundert uns nicht, weil wir durchaus denken, dass im klinischen Alltag sehr klar geworden ist, welche potente Substanz Ibrutinib ist. Insofern ist der Anstieg der Zahlen nicht erstaunlich.

Wir haben es auf der methodischen Ebene mit dem IQWiG, auch mit Frau Wieseler, intensiv diskutiert. Wir sind weiterhin auch kritisch bezüglich der Methoden der Korrektur und haben bereits in früheren Stellungnahmen gesagt, dass wir es, da nicht immer so ganz eindeutig zu beantworten ist, welche der Bedingungen exakt da ist oder ob noch eine dritte Möglichkeit eines Zweistufenmodells möglicherweise die optimale Methode ist, grundsätzlich richtig finden, mehr als eine Methode anzuwenden – auch, um Herrn Eyding nicht den Spielball zu geben, dass es sich um ein Methoden-Picking gehandelt hat, sodass man das Richtige herausholt.

Ich meine, die Daten passen jetzt durchaus dazu. Insgesamt ist es erstaunlich. Es ist ja durchaus so, dass wir über Jahrzehnte nie erwartet haben, dass bei der CLL eine randomi-

sierte Studie zu einem deutlichen Überlebensvorteil führt, und das sehen wir jetzt auf einmal. Das bedeutet eigentlich zweierlei: Erstens bestätigt es noch einmal, wie hochwirksam das Ibrutinib ist; aber es zeigt zweitens auch, dass die frühzeitige Behandlung mit Ibrutinib einen Unterschied macht, weil es nicht komplett durch späteres Cross-over kompensiert wird. Es kann zwar schon sein, dass insgesamt der Unterschied weniger deutlich wird, als er sonst wäre, wenn man kein Cross-over hätte; aber wir randomisieren dabei eigentlich auch frühe gegen späte Ibrutinib-Therapie. „Randomisiert“ ist nicht ganz sauber, aber es ist schon eine Art Randomisierung. Das bedeutet schon, dass diejenigen, die früh randomisiert hatten, das Glück der frühen Randomisierung hatten, den Überlebensvorteil auch erleben, während die anderen es nicht mehr komplett kompensieren können. Das bestätigt eigentlich noch einmal den Wert des Präparates.

**Frau Dr. Müller:** Das ist sehr interessant für uns, und es hieße für mich, dass dieses RPSFT-Modell nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben, in diesem Fall beispielsweise nicht so geeignet wäre, weil es eben nicht unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist. Das geht ja davon aus.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das muss man so sehen, ja.

**Frau Dr. Müller:** Okay, gut, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Keine. Keine Fragen mehr? – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Holtkamp:** Eine Frage an die Kliniker: Sie sehen aber trotz allem den Stellenwert von Ibrutinib in der Kombination in der Versorgung nicht so, oder? Können Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das lässt jetzt am Ende einer Anhörung einen schlechten Eindruck übrig. Es ist schon so, glaube ich, dass wir hier eine Studie haben, die zu dem Zeitpunkt, als man das bedacht hat, komplett richtig designt war, genau so, wie wir es verlangen würden: Wir haben BR, das ist Standard. Wir haben eine neue Substanz. Also vergleichen wir BR plus die neue Substanz dazu. Das ist genau richtig.

Inzwischen denken wir, dass möglicherweise Ibrutinib-Monotherapie dies auch schaffen würde. Das heißt, wir sind zurzeit nicht überzeugt, dass wir die Dreifachkombination als Standardtherapie wirklich empfehlen müssen, und nicht sicher, ob wir nicht mit einer Monotherapie Ibrutinib genauso gut sind. Das ändert aber nichts daran, dass formal dieses Verfahren meines Erachtens ein sehr korrektes ist, um zu zeigen, was die Substanz zusätzlich bietet. Aber wir würden jetzt nicht so weit gehen – Nachträglich betrachtet, wäre eine dreiar-mige Studie die ideale Studie gewesen, denn da muss Rituximab gegen Ibrutinib gegen die Dreifachkombination getestet werden. Das bereitet sehr viel mehr Aufwand und wäre auch ein viel höheres Risiko gewesen, wenn es so gemacht worden wäre.

In allen anderen Punkten wäre es doch richtig gewesen, wie Sie es jetzt gemacht haben und wie wir es heute auch mehrfach diskutiert haben. Man verfährt nach dem alten Stand, gibt etwas dazu – das wäre jetzt Ibrutinib – und kommt zu sehr, sehr überzeugenden Daten. Wir werden aber weiter dazu kommen, in unseren Empfehlungen für die Fachgesellschaft auch

die Ibrutinib-Monotherapie zunächst noch nach vorne zu stellen, bevor wir wirklich überzeugt sind, dass wir den Patienten eine Dreifachkombination mit dann auch mehr Nebenwirkungen geben würden.

Was ändert sich gegenüber der jetzigen Nutzenbewertung? Wir wissen es nicht genau, weil wir Ibrutinib-Monodaten nur historisch vergleichen können. Aber wir haben weniger Nebenwirkungen, weil wir komplett schon die Nebenwirkungen der Chemotherapie ersparen, wenn wir nicht die Dreifachkombi geben. Ich glaube, wir werden weiterhin einen großen positiven Effekt haben, aber potenziell weniger Nebenwirkungen, als wir jetzt einfach eingespeist mit in Kauf nehmen, weil der Kontrollarm mit der Chemotherapie identisch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist damit zu rechnen, Herr Professor Wörmann, dass sich das in ähnlicher Weise dann auch in der Leitlinie findet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dort steht es bereits. Wir haben Ibrutinib-Rituximab nicht als Standardtherapie. Die Dreifachkombination haben wir nicht in die Leitlinie hineingeschrieben; wir haben die Monotherapie hineingeschrieben. Wir sind da leider ziemlich konservativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Das heißt, das ist schon abgebildet. – Okay, alles klar. – Ja, bitte schön, Herr Professor Stilgenbauer.

**Herr Prof. Dr. Stilgenbauer (DGHO):** Vielleicht in die gleiche Richtung noch Folgendes: Es gibt ja neben dieser Studie die anderen Evidenzen aus Monotherapiestudien, die RESONATE, die ursprüngliche Studie gegen Ofatumumab, dann auch, hier jetzt noch nicht verhandelt, die Primärtherapiestudie, auch Monotherapie, gegen Chlorambucil. Letztlich zählt für uns die aggregierte Datenbasis. In allen Untersuchungen finden wir ja diesen erstaunlichen Gesamtüberlebensvorteil trotz Cross-over-Möglichkeit auch schon sehr früh; in den HELIOS-Daten war es ja schon im ersten Datenschnitt nach einer medianen Beobachtungszeit von 17 Monaten der Fall.

Einfach noch einmal generalisierend: Es ist ja ein Phänomen, was wir über die Substanzen hinweg – Ibrutinib wahrscheinlich als am weitesten gediehener Vorreiter, aber auch Idelalisib und Venetoclax, wie vorhin schon diskutiert – bei all diesen Substanzen sehen, dass wir Effekte erzielen, speziell bei Patienten nach Chemotherapieversagen, aber auch in der ersten Linie im Vergleich zur Chemotherapie, wobei sie Wirksamkeit und Verträglichkeit bieten, was bisher nicht möglich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön, noch eine Ergänzung.

**Herr Dr. Tomczkowski (Janssen):** Herr Professor Hillman hat auf dem ASH 2015 einen indirekten Vergleich publiziert, wobei der Ibrutinib-Monoarm gegen den Kombinationsarm und dann jeweils gegen BR verglichen wurde. Das war ein indirekter Vergleich mit patientenindividuellen Daten, also der Ibrutinib-Monoarm aus der RESONATE-Studie und dann der Kombinationsarm aus der HELIOS-Studie. Dieser Vergleich hat gezeigt, dass die Wirksamkeit gerade beim Endpunkt Gesamtüberleben vergleichbar ist und beide Arme jeweils der BR-Therapie überlegen sind. Das ist die Evidenz, die es dazu zurzeit gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine.

Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, Herr Sindern, kurz aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja. – Es war eine kurze Anhörung. Ich hoffe, wir konnten mit unseren Antworten für Klarheit sorgen.

Hervorheben möchte ich noch einmal – wir haben ja auch über die verschiedenen Datenschnitte und -zuschnitte gesprochen –, dass hier vor allen Dingen über alle diese Zuschnitte eine signifikante Reduktion des Risikos zu versterben gezeigt werden konnte. Die Daten sind diesbezüglich sehr konsistent. In den aktuellen Datenschnitten gilt das auch für die Gesamtpopulation der HELIOS-Studie. Die Lebensverlängerung nach dem jetzigen Datenstand ist dabei auch vergleichbar hoch. Daher sehen wir für alle Patienten, für die BR patientenindividuell die optimierte Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank für die Diskussion. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu wägen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 16.40 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird eingefügt*

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-10-01-D-262 Ibrutinib (nAWG)**

Stand: Juli 2016

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

### Ibrutinib

[als Monotherapie und in Kombination mit Bendamustin/Rituximab zur Therapie der vorbehandelten CLL]

#### 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>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.“
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. 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	Cyclophosphamid kann, abhängig von der Indikation, alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet werden. Cyclophosphamid ist angezeigt zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</li> <li>- [...]</li> </ul> (AMIS-Eintrag Cyclophosphamid HEXAL 1000 mg)
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)
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	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®, Juli 2015)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <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 sind.</li> </ul> (FI Zydelig®, Juli 2015)
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Dermosolon®, August 2011)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Cutason®, Februar 2015)
Anti-CD20-Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	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®, Mai 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. (FI Arzerra®, Juli 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 (siehe Abschnitt 5.1). (FI Gazyvaro®, Mai 2015)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Zytostatische Wirkstoffe	
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Adrimedac®, September 2013)
Trofosamid L01AA07 Ixoten®	Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. (FI Ixoten®, Januar 2015)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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®, Februar 2014)
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®, September 2011)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V:

## Inhalt

<a href="#">Systematische Recherche</a> .....	6
<a href="#">Indikation</a> .....	6
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien</a> .....	6
<a href="#">Abkürzungen</a> .....	1
<a href="#">IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</a> .....	3
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	6
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	10
<a href="#">Leitlinien</a> .....	16
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	27
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</a> .....	33
<a href="#">Anhang</a> .....	35
<a href="#">Literatur</a> .....	42

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische lymphatische Leukämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.06.2016 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, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 535 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 16 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **Indikation**

Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Bendamustin/Rituximab bei erwachsenen CLL-Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist.

## **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien**

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Abkürzungen

AC	Advisory Council
AE	Adverse Events
Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BUB	Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BR	Bendamustine / Rituximab
CCO	Cancer Care Ontario
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CI	Confidence Intervall
CLB oder Clb	Chlorambucil
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CRR	Complete Response Rate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EFS	Event-free Survival
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Expert Panel
ERG	Evidence Review Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURETINA	European Society of Retina Specialists
FAS	Full Analysis Set
FC oder FluC	Fludarabine + Cyclophosphamide
FluCM	Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitochantrone
FluCM-R	Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitochantrone + Rituximab
FCR oder FluC-R	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follicular Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences
LOCF	Last Observation Carried Forward
LoE	Level of Evidence
LS	Lesion Size
MCL	Mantel Cell Lymphoma
MD	Mean Difference
mRCT	metaRegister of Controlled Trials
MRD	Minimal Residual Disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute

NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PFS	Progression-free Survival
PPS	Per Protocol Analysis Set
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Response Duration
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Events
SCT	Stem Cell Transplantation
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIE	Italian Society of Hematology
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	Treatment-emergent Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related Mortality
TTF	Time to Treatment Failure
WDAE	Withdrawal Due to Adverse Event
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [5].</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>vgl. auch          - <b>G-BA 2015 [7].</b>          - <b>IQWiG 2016 [8].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>  <u>Anwendungsgebiet 1:</u>          Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).</p> <p><u>Anwendungsgebiet 2:</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.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>  <u>Anwendungsgebiet 1:</u>          Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)          - Nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Anwendungsgebiet 2:</u>          a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben          - Nicht quantifizierbar.          b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind          - Nicht quantifizierbar.</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 – Idelalisib</p> <p>Stand: 19. März 2015</p> <p>vgl. auch <b>IQWiG 2014[9].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>          Idelalisib (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.          Idelalisib (Zydelig®) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</p> <p><b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>  <u>Anwendungsgebiet 1:</u>          Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Teilpopulation 1a:</u>          Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.          Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

- Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus

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).

Teilpopulation 1b:

Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Teilpopulation 1c:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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).

Teilpopulation 1d:

Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

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).

Anwendungsgebiet 2:

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:

- Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 3:

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL),

	<p>das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Best-Supportive-Care</li></ul> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u></p> <p>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><b>Bauer K et al., 2012 [2].</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b> The objective of this review is to assess and summarise the evidence for the treatment of patients with CLL with monoclonal anti-CD20 antibodies.</p>
<p>Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia.</p>	<p><b>2. Methodik</b></p> <p><u>Population:</u> CLL, pre-treated and chemotherapy-naive patients  <u>Intervention:</u> Anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab) given alone or in combination with chemotherapy as primary treatment or maintenance treatment  <u>Komparator:</u> 'Watchful waiting' and conventional therapies such as fludarabine or Clb monotherapy, fludarabine in combination with other chemotherapeutic agents, or other antibody therapy.</p> <p>Kombinationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy alone; anti-leukaemic therapy identical in both groups.</li> <li>2. Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (antileukaemic therapy not identical in both groups).</li> <li>3. Different dosages or times of anti-CD20 antibody (with or without identical chemotherapy in both arms).</li> </ol> <p>We did not identify any trial regarding the comparison of anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy.</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <p>Primär: OS</p> <p>Sekundär: PFS, time to next treatment, treatment-related mortality (TRM), complete response rate (CRR), overall response rate (ORR), minimal residual disease (MRD), adverse events (AE), number of patients discontinuing the study because of drug-related AEs</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 1990 – 2012 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and EMBASE as well as conference proceedings (American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association and European Society of Medical Oncology) for randomised controlled trials (RCTs)</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 7 RCT (n = 1.763 Patienten). Three trials with 1.421 participants provided information regarding outcome OS (2 trials with relapsed or refractory patients)</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To assess quality and risk of bias, we used a questionnaire (validity assessment form) containing the items as suggested in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.</li> <li>- Heterogeneity: Because of the small number of studies in each analysis (two), the quantification of heterogeneity was not reliable, since the Cis were very wide. In meta-analyses with more trials, we would have assessed heterogeneity of treatment effects between trials... We explored potential causes of heterogeneity by sensitivity and subgroup</li> </ul>

analyses.

- Sensitivity analysis: We did not perform any sensitivity analysis, because all these trials showed no differences regarding publication form (full-text publications/abstracts), type of results (preliminary results/mature results) or quality issues.

### 3. Ergebnisdarstellung

- Overall the quality of included trials was moderate to high. Two included trials were published as abstracts only (CLL2007FMP; Gribben 2005), therefore we were unable to assess the potential risk of bias for these trials in detail.

Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): Overall survival	Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CALBG 9712	?	?	+	?	+	?	?
CLL2007FMP	?	?	?	?	?	-	-
GCLLSG CLL 8	+	+	+	?	+	+	?
Gribben 2005	?	?	?	?	?	-	-
NCRI-CLL 201	?	?	+	?	+	+	?
REACH	?	?	+	?	+	+	?
Wierda 2011	?	?	?	?	+	-	?

- Three trials included relapsed or refractory patients (Gribben 2005; NCRI-CLL 201; REACH)
- Four trials evaluated the anti-CD20 antibody in patients receiving first-line therapy.
- Risk of Bias: Gribben 2005 – unclear; NCRI-CLL 201 und REACH – low
- 3 eingeschlossene Studien (für rezidivierende CLL), davon 1 Studie nur als Abstract (n = 12): gesamt eingeschlossene Patienten n = 604 (aus 2 Studien mit Vollpublikation):
- NCRI-CLL 201 [previously treated with  $\geq 1$  chemotherapeutic regimen, WHO performance status 0 to 2; FluCM-R vs. FluCM; (n = 52)];
- REACH [minimum 1 lone treatment of the CLL; FluC-R vs. FluCM; n = 552])

#### Ergebnisse

*Meta-analysis NCRI-CLL 201 and REACH*

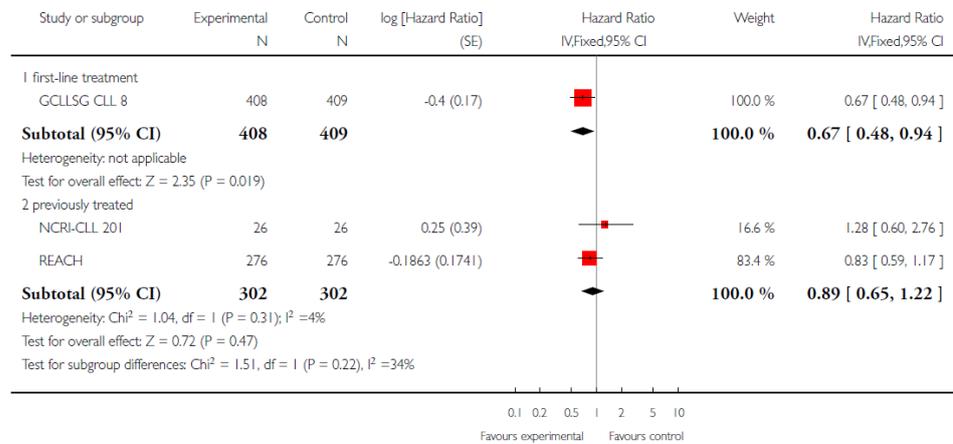
#### Overall survival

**Analysis 1.2. Comparison 1 Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 versus anti-leukaemic therapy alone (anti-leukaemic therapy identical in both groups), Outcome 2 OS - subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens.**

Review: Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia

Comparison: 1 Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 versus anti-leukaemic therapy alone (anti-leukaemic therapy identical in both groups)

Outcome: 2 OS - subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens



Progression-free survival – subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens: Meta-analysis previously treated patients: HR: 0.75 [0.61; 0.94], p = 0.012.

Treatment-related mortality – subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. Meta-analysis previously treated patients: Risk Ratio 1.46 [0.77, 2.75], p = 0.25.

SAE – subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. Meta-analysis previously treated patients: Risk Ratio 1.05 [0.89, 1.23], p = 0.57

AE Grade 3/4 – subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. Meta-analysis previously treated patients: Risk Ratio 1.08 [0.99, 1.18], p = 0.068

*Gribben 2005*

Treatment-related mortality – subgrouped by different anti-CD20 antibody treatment regimens. Meta-analysis relapse therapy: Risk Ratio 1.00 [0.13, 8.00], p = 1.0

Referenzen:

NCRI-CLL 201: 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. British Journal of Haematology 2011;152:570–8

REACH: Robak T et al: Rituximab plus fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756 –1765

**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.
--	---

## Systematische Reviews

<p><b>Police RL et al., 2015 [14].</b></p> <p>Randomized Controlled Trials in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></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).</p> <p>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><b>2. Methodik</b></p> <p><u>Population:</u> Patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.</p> <div style="background-color: #0070C0; color: white; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Table 1</b> Definitions of Relapsed or Refractory Disease in Select Studies in CLL</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <thead> <tr style="background-color: #D9E1F2;"> <th style="text-align: left;">Reference, Trial Identifier</th> <th style="text-align: left;">Definition of Relapsed or Refractory Disease</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>Elter et al, 2011</b><sup>14</sup> NCT00086580</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 style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>Faderl et al, 2006</b><sup>15</sup></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 style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>Hillmen et al, 2011</b><sup>16</sup></td> <td>Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy</td> </tr> <tr style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>O'Brien et al, 2009</b><sup>17</sup> NCT00024440</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 style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>Robak et al, 2010</b><sup>18</sup> NCT00090051</td> <td>Not defined</td> </tr> <tr style="background-color: #F2F2F2;"> <td><b>Wendtner et al, 2011</b><sup>19</sup> CC-5013-CLL-009</td> <td>Not defined</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">Abbreviations: CLL = chronic lymphocytic leukemia; NCIWG = National Cancer Institute Working Group.</p> <p><u>Intervention und Komparator:</u> siehe Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Endpunkte:</u> Objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse events (AE rates)</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 01/1997 – 08/20012, PubMed, Embase, and the Cochrane Library, additional sources: from the 2011 and 2012 meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Hematology Association, and the 2010 and 2011 meetings of the American Society of Hematology (ASH) and the European Society for Medical Oncology (ESMO), the Clinicaltrials.gov database, and the bibliographies of included trials and recent reviews.</p>	Reference, Trial Identifier	Definition of Relapsed or Refractory Disease	<b>Elter et al, 2011</b> <sup>14</sup> NCT00086580	Based on the NCIWG 1996 criteria, with evidence of progressive disease that required treatment after 1 previous treatment for CLL	<b>Faderl et al, 2006</b> <sup>15</sup>	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	<b>Hillmen et al, 2011</b> <sup>16</sup>	Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy	<b>O'Brien et al, 2009</b> <sup>17</sup> NCT00024440	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	<b>Robak et al, 2010</b> <sup>18</sup> NCT00090051	Not defined	<b>Wendtner et al, 2011</b> <sup>19</sup> CC-5013-CLL-009	Not defined
Reference, Trial Identifier	Definition of Relapsed or Refractory Disease														
<b>Elter et al, 2011</b> <sup>14</sup> NCT00086580	Based on the NCIWG 1996 criteria, with evidence of progressive disease that required treatment after 1 previous treatment for CLL														
<b>Faderl et al, 2006</b> <sup>15</sup>	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														
<b>Hillmen et al, 2011</b> <sup>16</sup>	Not clearly defined; methods state patients were previously treated with at least 1 therapy and now required therapy														
<b>O'Brien et al, 2009</b> <sup>17</sup> NCT00024440	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														
<b>Robak et al, 2010</b> <sup>18</sup> NCT00090051	Not defined														
<b>Wendtner et al, 2011</b> <sup>19</sup> CC-5013-CLL-009	Not defined														

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCT (range: n = 22 – 552 Patienten).

Three of the studies (in 4 reports) in patients with CLL had overlapping treatments, such that meta-analysis could be considered. 4 phase III trials (active therapies against each other), 2 phase II trials (different doses of same therapy).

Hinweis: Because autologous stem cell transplant was not a treatment of interest at level 2, RCTs that presented outcomes of transplant programs that did not separately present the short-term outcomes related to conventional-dose chemotherapy preceding high-dose transplant-preparative chemotherapy were excluded.

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 and adapted from the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in health care.

**3. Ergebnisdarstellung**

Auszug aus Ergebnistabellen (vgl. Police et al Tabelle 3)

*Summary of efficacy outcomes in studies of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia*

Reference, Trial Identifier	Median Duration of Response, Months	Median PFS, Estimated PFS Rate, Months	Median OS Estimated OS Rate
Eiter et al, 2011 <sup>14</sup> NCT00086580	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 et al, 2006 <sup>15,b</sup>	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group
Hillmen et al, 2011 <sup>16</sup>	NR for either treatment group	NR for either treatment group	NR for either treatment group
O'Brien et al, 2009 <sup>17</sup> NCT00024440 Five-year follow-up study to O'Brien et al, 2007 <sup>13</sup>	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 et al, 2010 <sup>18</sup> NCT00090051	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
Wendner et al, 2011 <sup>19</sup> CC-5013-CLL-009	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>20</sup>  
<sup>b</sup>Study terminated early because of lack of objective response to treatment.

*Summary of safety outcomes in studies of relapsed or refractory*

	<p><i>chronic lymphocytic leukemia</i> (Police et al. Tabelle 4, siehe Anhang, Abbildung 1)</p> <p><b>4. Fazit der Autoren</b></p> <p>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 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><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The decision to exclude high-dose therapies with hematopoietic stem cell support in R/R CLL, which encompassed studies of high-dose chemotherapy with allogeneic and autologous stem cell support, might be considered a limitation</li> <li>- Some RCTs included a mixed population of patients who were naive to therapy and patients who had relapsed or were refractory to previous treatment, which made it impossible to present results in the R/R setting separately.</li> <li>- Variability in the definition of “relapsed and/or refractory” further complicate evaluation of these 6 studies. (siehe oben)</li> <li>- Work supported by funding from Sanofi Aventis</li> <li>- Authors are employes of Sanofi</li> </ul>
<p><b>Lepretre S et al., 2012 [10].</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><b>1. Fragestellung</b></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><b>2. Methodik</b></p> <p><u>Population:</u> Patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. (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.)</p> <p><u>Intervention:</u> Rituximab monotherapy or in combination with different agents</p> <p><u>Komparator:</u> siehe Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> Systematic searches that had previously been</p>

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. In addition, conference proceedings from the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology, the Proceedings of the International Conference on Malignant Lymphoma Meeting, the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia and the European Hematology Association were searched.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13, (siehe Ergebnisdarstellung)

Qualitätsbewertung der Studien:

RCT quality was assessed by two independent reviewers according to recommended methods (Higgins 2006). In the absence of recommended methods for appraising non-RCTs, these were reviewed for reporting quality and completeness.

Referenz:

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 & Sons, Ltd.

### 3. Ergebnisdarstellung

- 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.

- Response/Remission:

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) 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.

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 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

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 pneumonia or sepsis according to Badoux et al.</li> </ul>
	<p><b>4. Fazit der Autoren</b></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><b>5. Hinweise durch FB Med</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Most studies were uncontrolled studies. No comparison to other treatment regimens for refractory CLL can be made.</li> <li>- Numbers of fludarabine-refractory patients available for inclusion in the trials were low, impacting on the significance of the results.</li> <li>- Studienqualität bei der Bewertung und Synthese nicht berücksichtigt</li> <li>- 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.</li> </ul>

## Leitlinien

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 [12].</b></p> <p>Non-Hodgkin's Lymphomas.</p> <p>Stand: 03.2016</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Evidenz- und Konsensus-LL des National Comprehensive Cancer Network zu Non-Hodgkin's Lymphomas</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update 2016</li> <li>- Suchzeitraum: 10/2013 – 12/2014, Recherche in PubMed, last updated 03/2015</li> <li>- NCCN Guidelines are based on critical analysis of the evidence by multidisciplinary expert clinicians and reaching consensus on which interventions constitute appropriate care.</li> <li>- NCCN categories for recommendations are based on both the level of clinical evidence available and the degree of consensus within the NCCN Guidelines Panel. Evidence of both efficacy and safety of interventions is considered by the Panel.</li> </ul> <p>LoE/GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only),</li> <li>- Consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and</li> <li>- Quality 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> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p>Siehe Anhang Abbildung 2 bis Abbildung 8.</p> <p>Alle Empfehlungen sind NCCN Category 2A, sofern nichts anderes spezifiziert ist.</p>

#### **Relapsed or Refractory Disease**

The current standards of care for relapsed or refractory CLL are ibrutinib monotherapy and idelalisib plus rituximab.

Ibrutinib showed remarkable monotherapy activity with favorable toxicity profile in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies.<sup>123</sup> The safety and efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory CLL/SLL was first evaluated in a phase Ib/II study (n = 85; 51 patients received 420 mg and 34 patients received 840 mg).<sup>77</sup> The majority of patients were considered to have high-risk features (advanced-stage disease, del(17p) and del(11q) were present in 65%, 33% and 36% of patients respectively). The ORR was the same (71%) in the two dose groups. Among the subgroup of 28 patients with del(17p), the ORR was 68% (CR in 3.5%). PR with lymphocytosis was observed in 20% and 15% of patients in the two dose groups, (420 mg and 840 mg) respectively. The ibrutinib was approved by the FDA for the treatment of patients with CLL who received at least one previous therapy and for first-line therapy in patients with del(17p) CLL.

Idelalisib, the isoform-selective oral inhibitor of PI3K-delta, demonstrated promising clinical activity in phase I-II studies in patients with relapsed/refractory CLL, both as monotherapy and in combination with rituximab.<sup>78,122</sup> In the multicenter phase III randomized study, 220 patients with relapsed CLL were randomized to receive rituximab with either idelalisib (150 mg) or placebo.<sup>78</sup> Majority of the patients (78%)

#### **Second-line Therapy**

Based on the recent FDA approvals, ibrutinib (category 1)<sup>124</sup> and idelalisib ± rituximab<sup>78,182</sup> are included as preferred options for patients with relapsed or refractory disease, regardless of their age and comorbidities.

For patients 70 years or older and younger patients with comorbidities, the NCCN Guidelines included reduced-dose FCR or PCR, bendamustine with or without rituximab, HDMP or chlorambucil with rituximab, monotherapy with ofatumumab or obinutuzumab, lenalidomide or alemtuzumab with or without rituximab, or dose-dense rituximab as alternative options.

For patients younger than 70 years without significant comorbidities, the NCCN Guidelines included chemoimmunotherapy (FCR, PCR, bendamustine with or without rituximab, fludarabine with alemtuzumab, CHOP with rituximab, OFAR), monotherapy with ofatumumab or obinutuzumab, lenalidomide or alemtuzumab with or without rituximab, or HDMP with rituximab as alternative options. Allogeneic HSCT can be considered for select patients (without significant comorbidities) after re-induction of remission.

See "Suggested Treatment Regimens: CLL without del(17p) or del(11q)" in the guidelines for a list of other suggested regimens

#### **CLL with del(17p)**

Outcomes remain poor with currently available chemoimmunotherapy regimens. Based on the recent FDA approval, ibrutinib is included as an option for first-line therapy and for relapsed or refractory CLL.<sup>117-119,124</sup>

alemtuzumab with or without rituximab. The efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory CLL with del(17p) patients exceeds the results of alternative regimens in the upfront setting and should be considered as the best choice in the absence of a contraindication to give this treatment.

Patients with no response to first-line therapy, patients who respond to first-line therapy but are not eligible for allogeneic HSCT and for those with no response to allogeneic HSCT should be enrolled in clinical trials or be treated with second-line therapy for relapsed or refractory disease. Ibrutinib and idelalisib ± rituximab are the preferred options for relapsed or refractory disease.

#### **CLL with del(11q)**

Patients with no response to first-line therapy and patients with PR to first-line therapy but are not eligible for allogeneic HSCT should be enrolled in clinical trials or can be treated with second-line therapy for relapsed or refractory disease. Ibrutinib and idelalisib ± rituximab are the preferred options for relapsed or refractory disease. See "Suggested Treatment Regimens: CLL with del(11q)" in the guidelines for a list of other suggested regimens based on the patient's age and the presence or absence of significant comorbidities.

<p><b>Prica A et al., 2015 [15].</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><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie (Evidenz- und konsensbasierte LL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 and other experts, • updated through an annual assessment and subsequent review process.</li> <li>- If one or more existing systematic reviews were identified that addressed the research questions and were of reasonable quality, then those systematic reviews would form the core of the evidence review.</li> <li>- Suchzeitraum (letztes Update): Oktober 2013, in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, ASH und ASCO nach Abstracts</li> <li>- Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien, LoE/GoR: deskriptiv</li> <li>- detaillierte Angaben zur Qualität und Eigenschaften sowie zu Ergebnissen der eingeschlossenen Studien sind in Evidenztabelle aufbereitet</li> </ul> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conflict of interest: 5/6 member of the working group declared no conflict of interest, 1/6 received grants/research support from pharmaceutical company.</li> <li>- 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.</li> </ul>
	<p><b>Empfehlungen/Hinweise</b></p> <p><u>Recommendation 3</u></p> <p><i>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i></p> <p><i>Patients with Relapsed/Refractory Disease</i></p>

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 included patients with fludarabine-resistant CLL
- review by Lepretre et. al included randomized and nonrandomized trials
- AMSTAR tool applied: review by Bauer et. al 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

**Anmerkung FB Med:** Lepretre et. al im Kapitel Systematic Reviews und Bauer et. al im Kapitel Cochrane Reviews extrahiert.

Referenzen:

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).

### Patients with Relapsed/Refractory Disease

Two studies, 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.

- sample size: 52 patients in phase II study [44], 552 in the other [45]
- rituximab in combination with fludarabine-based chemotherapy vs. chemotherapy alone
- overall response [44], PFS [45] 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)
- The overall quality of the studies of first-line treatment was high, although all of the studies were open label. Among the studies of second-line treatment, one was a phase II smaller study [44] and the other [45] was considered to be of moderate quality because it

	<p>was at risk for selection bias.</p> <p>Referenzen:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Justification for Recommendation 3</u></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><u>Qualifying Statements for Recommendation 3</u></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>Finally, the group recognized these trials studied the addition of rituximab to a fludarabine-based chemotherapy backbone, which may not be applicable to older, frail CLL patients. The Hematology DSG does recognize the consistent and moderate benefit in PFS and OS in the phase III setting and the acceptable toxicity profile of rituximab; the DSG felt that the addition of rituximab to fludarabine-based chemotherapy should be recommended in the treatment of CLL and SLL. More recently, the comparison of chlorambucil alone to rituximab and chlorambucil in the older, frail patient population also demonstrated a significant improvement in PFS. Thus, the DSG felt the addition of rituximab to single-agent chlorambucil can be considered.</p>
<p><b>Oscier D et al., 2012 [13].</b></p> <p><b>British Committee for Standards in Haematology (BCSH)</b></p> <p>Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic</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. (LL-Version von 2012, Oscier et al., 2012)</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> (Angaben zur Methodik aus der LL-Version von 2012, Quelle Oscier et al., 2012)</p>

<p>leukaemia</p> <p>Und:</p> <p><b>Follows GA et al., 2015 [4].</b></p> <p>Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel</p>	<p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– 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.</li> <li>– Suchzeitraum: bis August 2011 (Update der Version von 2004), Datenbanken: Medline/Pubmed</li> </ul> <p><u>LoE/GoR:</u> Auswertung gemäß GRADE</p> <p>Guidelines prior to 2010 used the classification of evidence and grading of recommendations as devised by the US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Guidelines published from 2010 onwards have used the 'GRADE' nomenclature.</p> <p><i>Strength of Recommendation:</i> Strong (grade 1), Weak (grade 2)</p> <p><i>Quality of Evidence:</i></p> <p>(A)High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect,</p> <p>(B)Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate,</p> <p>(C)Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</p> <p>(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain.</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p>Conflicts of interest statements provided. UK CLL Forum is a registered charity that receives funding from a number of pharmaceutical companies including Roche, GSK, Janssen, Gilead, Napp.</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Relapse Therapy</b> (aus Follows 2015)</p> <p>With very heavily pre-treated frail patients, idelalisib + rituximab has been shown to be superior to monotherapy rituximab in terms of response rate, depth of remission, duration of remission and overall survival [Furman et al., 2014]. Similar striking benefit has also been shown for ibrutinib compared with ofatumumab in the relapse / refractory setting [Byrd et al., 2014]. Therefore, relapsed / refractory patients who meet appropriate criteria should be considered for</p>
---	---

treatment with either idelalisib+ rituximab or ibrutinib. The NHS England CDF panel has included these drugs in the CDF as long as specific inclusion criteria are met.

Deciding whether ibrutinib or idelalisib + rituximab is most appropriate for an individual patient will depend on a range of factors. The trial inclusion criteria for treatment were not overlapping, so certain patients will only meet treatment criteria for one drug. The side effect profile and the convenience of delivery is different between the regimens and this may influence clinician / patient choice.

Therefore, with particular reference to patients relapsing after a prolonged first remission it is less likely that they will meet criteria for treatment with either idelalisib+ rituximab or ibrutinib. For these patients, treatment with chemotherapy or immunochemotherapy, as per the existing BCSH guidelines remains recommended. Unfortunately the quality of data from relapsed trials with immunochemotherapy is poor, and choice of chemotherapy regimen will depend on previous therapy and co-morbidities. For patients treated with more intensive intent this is likely to be FCR or BR, while more palliative patients may be re-treated with CBL.

As the data stands, no firm recommendations can be made as to how patients relapsing after treatment with ibrutinib or idelalisib+rituximab should be managed. The NHS England CDF has specifically excluded funding of patients crossing from one therapy to another, although clarification is awaited to confirm that this exclusion does not apply if the first therapy was delivered within a clinical trial. Data on the use of either idelalisib + rituximab or ibrutinib as a bridge to allogeneic transplant is very limited and individual cases would need to be discussed with specialist transplant centres to assess suitability.

#### Recommendation

- Patients relapsing at least 2 years after FC, FCR or similar regimens who have not acquired a TP53 abnormality, remain fit enough for fludarabine-based treatment and in whom there is a clinical indication for treatment, should receive FCR. Further studies are required to evaluate the role of bendamustine in combination with an anti CD20 antibody in fit patients with relapsed disease (GRADE B2) (Quelle: Oscier 2012)
- Patients relapsing after chlorambucil can be retreated with chlorambucil. Entry into trials which include bendamustine or chlorambucil and an anti-CD20 antibody is strongly recommended. In the absence of a suitable trial, BR should be considered for patients refractory to chlorambucil. The minority of patients relapsing after chlorambucil who are fit enough to receive fludarabine-based therapy should be considered for FCR. Other options for patients who are refractory to chlorambucil and unable to tolerate myelosuppressive therapy include high dose steroids, alone or in combination with rituximab, and alemtuzumab. (GRADE B2) (Quelle: Oscier 2012)
- Idelalisib + rituximab or ibrutinib is the treatment of choice for

patients with relapsed CLL who meet specific criteria – see appendix 1 (GRADE A1) (Quelle: Follows 2015)

- 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 BR or FCR although the quality of data to support this choice is limited. CBL is an option where a more palliative approach is required (GRADE B2) (Quelle: Follows 2015)

#### 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 regimen. CIRS score can be determined using a web-based tool.
  - c. History of purine analog-associated autoimmune anemia or autoimmune thrombocytopenia.
  - d. Fluorescent hybridization showing del17p in  $\geq 20\%$  of cells (either at diagnosis or at any time before study entry) either alone or in combination with other cytogenetic abnormalities, provided the patient

	<p>has received at least one prior therapy.</p> <p>Referenzen:</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>Sharman JP, Coutre SE, Furman RR et al., Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. Abstract 330, ASH 2014</p>
<p><b>Mauro FR et al., 2012 [11].</b> SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Italian Society of Hematology (SIE), SIES Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) and GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)</p> <p><b>Fragestellung</b></p> <p>Using GRADE system we updated the guidelines for management of CLL issued in 2006 from SIE, SIES and GITMO group.</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>During a first meeting the panel decided which of the original clinical issues needed an update and the issues for which there was the need for a critical evidence appraisal. On this basis, we identified and produced recommendations about 6 clinical issues.</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie (Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Using a modified Delphi process, the list of produced statements was circulated electronically to all participants through 2 iterations.</li> </ul>

Participants voted on which statements they felt warranted discussion, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.

- 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.
- updated review of literature, Suchzeitraum: 2006 – 3/2011,

LoE/ GoR: In areas covered by the evidence, the production of recommendations was performed according GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system.

### **Empfehlungen**

(Recommendation siehe Anhang, Abbildung 9)

#### Therapy of refractory or relapsed patients (evidence-based recommendations)

In 2006, the SIE-SIES-GITMO group recommended that patients refractory to first-line chlorambucil or relapsed within 6 months from a first-line therapy should receive fludarabine or fludarabinecontaining regimens. In order to address the optimal second-line treatment approach, four factors were considered of relevance by the EP: the timing of relapse, the response to the prior treatment, the presence of deletion 17p- and/or p53 mutations, age and fitness status of patients.

- In patients requiring a second-line treatment, del [17p] and/or p53 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.
- 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.

#### Referenzen

[35] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus Fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756–65.

[36] Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, Faderl S, Burger J, Koller C, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly

effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016–24.

[37] Engert E, Gercheva L, Pilipenko G, Robak T, Wu J, Sirard CA, et al. Overall survival advantage and acceptable safety profile with fludarabine in combination with alemtuzumab (FluCam) in previously treated patients with advanced stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116, abstract 919.

[38] O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki A, Koziner B, et al. Randomized phase III trial of Fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (BCL2-antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1114–20.

[39] O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki AB, Koziner B, et al. Five-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of Fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27:5208–12.

[40] Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438–47.

[41] Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;30:4912–20.

[42] Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17 p deletion. A retrospective european group for blood and marrow transplantation analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5094–100.

[43] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2010;48:1–488.

[44] Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994–4001.

[45] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–55.

<p><b>Eichhorst B et al., 2015 [3].</b> <b>ESMO</b></p> <p>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Chronic Lymphocytic Leukaemia: Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.</p> <p><b>Methodik (nicht systematische, Experten-LL)</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update-Version der ESMO-LL aus 2003 und 2011, letztes Update August 2015</li> <li>– Keine Angaben zur Literaturrecherche</li> </ul> <p>LoE/GoR</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>Table 3. Levels of evidence and grades of recommendation</b> (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System<sup>a</sup>)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">Levels of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">I</td> <td style="padding: 2px;">Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">II</td> <td style="padding: 2px;">Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">III</td> <td style="padding: 2px;">Prospective cohort studies</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">IV</td> <td style="padding: 2px;">Retrospective cohort studies or case-control studies</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">V</td> <td style="padding: 2px;">Studies without control group, case reports, experts opinions</td> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">Grades of recommendation</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">B</td> <td style="padding: 2px;">Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">C</td> <td style="padding: 2px;">Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">D</td> <td style="padding: 2px;">Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">E</td> <td style="padding: 2px;">Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>By permission of the Infectious Diseases Society of America [32].</p> </div> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p>Conflict of interest: All authors got funding by pharmaceutical companies.</p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><u>Treatment of relapse and refractory disease.</u></p> <p>As for the first-line therapy, treatment at relapse should only be started in symptomatic patients. Many patients with relapsed but</p>	Levels of evidence		I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity	II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity	III	Prospective cohort studies	IV	Retrospective cohort studies or case-control studies	V	Studies without control group, case reports, experts opinions	Grades of recommendation		A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended	B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended	C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional	D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended	E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended
Levels of evidence																									
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity																								
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity																								
III	Prospective cohort studies																								
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies																								
V	Studies without control group, case reports, experts opinions																								
Grades of recommendation																									
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended																								
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended																								
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional																								
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended																								
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended																								

asymptomatic CLL can be followed with no therapy for a long period of time.

First-line treatment may be repeated if the relapse or progression occurs at least 24–36 months after chemoimmunotherapy and if TP53 deletion/mutation was excluded [III, B].

If relapse occurs within 24–36 months after chemoimmunotherapy, or if the disease does not respond to any first-line therapy, the therapeutic regimen should be changed.

Treatment options include [III, B]:

- BCL2 antagonists alone or in combination within a clinical study
- Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib
- PI3K inhibitor idelalisib in combination with rituximab
- Other chemoimmunotherapy combinations should only be administered if TP53 deletion/mutation was excluded (siehe Anhang, Abbildung 10).

Referenzen:

23. 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.

24. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997–1007.

Patients not responding nor progressing upon therapy with kinase inhibitors might be switched to a different kinase inhibitor or to BCL2 antagonists when available (according to clinical trials). Fit patients achieving second remission following the second application of an inhibitor should proceed to allogeneic HSCT [V, B].

Referenzen:

22. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124: 3841–3849.

#### Role of haematopoietic stem-cell transplantation.

Autologous stem-cell transplantation is not useful in CLL [I, A]. An alloSCT should be considered in patients achieving remission with kinase inhibitors or BCL2 antagonists after early relapse from chemoimmunotherapy and/or with del(17p) or TP53 mutation. In this situation, long-term treatment with inhibitors is an alternative option. The decision should be based on transplant- and disease-risk (e.g. availability of matched donor, patient age and comorbidities and response to treatment) and the patient's preferences, following a careful discussion of the risks and benefits of an allogeneic transplant. In patients failing to several lines of therapy, allogeneic bone marrow transplantation should be considered [III, B].

Referenzen:

22. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition

	<p>to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood 2014; 124: 3841–3849.</p> <p>25. Brion A, Mahé B, Kolb B et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 542–548.</p>
<p><b>Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 [1]. Alberta Health Services</b></p> <p>Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline LYHE-007, Version 3. June 2015</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?</li> <li>- What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?</li> <li>- What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?</li> </ul> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie (Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Portions of this guideline document were adapted, with permission, from recommendations developed by a steering committee consisting of hematologists from across Canada. This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Hematology Tumour Team</li> <li>– originally developed in May, 2010 and subsequently revised in March, 2013 and again in October, 2014 and June, 2015</li> <li>– updated review of literature, Suchzeitraum: to May 2015, Datenbanken: Medline, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed</li> </ul> <p>LoE/ GoR: Evidence Foundations and Strength of Recommendations. Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations 5 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 including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Description of all known benefits and possible harms</li> <li>- Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion</li> <li>- Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation</li> </ul> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p>Details zur Methodik im Guideline Resource Unit Handbook: <a href="http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf</a></p> <p>Conflict of interest: Some members of the Alberta Provincial Hematology Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</p> <p><b>Empfehlungen/Hinweise</b></p>

**Anmerkung FB Med:** Qualität der Evidenz unklar

Second-Line Treatment Options for Relapsed and Refractory Patients with CLL

Recommendations for second-line treatment of CLL should consider individual factors such as comorbidities and the length of the disease-free interval.

7. In fit patients, FCR is an effective regimen for rituximab naïve patients. Re-treatment with FCR is also an effective treatment option for patients experiencing a long remission (PFS more than three years) after initial FCR treatment.

8. High risk patients (those with PFS less than 3 years after chemoimmunotherapy) should be treated with one of the novel agents – ibrutinib or idelalisib + rituximab or considered for a clinical trial.

9. Relapsed patients who are deemed unfit for fludarabine-based therapy should also be treated with ibrutinib or idelalisib + rituximab.

10. The combination of fludarabine and low-dose alemtuzumab (FluCam) is a safe and effective therapy for relapsed/refractory CLL.

11. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) 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 3 years of fludarabine-based chemoimmunotherapy, or those whose CLL possesses del(17p) and require treatment. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had  $\geq 3$  prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Choosing between novel agents ibrutinib and idelalisib +/- rituximab

Both of the novel agents have demonstrated impressive efficacy in patients with relapsed/refractory CLL. Several factors can be considered when selecting between these agents including expected toxicities and availability/willingness to receive concurrent rituximab.

Referenzen

13. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007 Jan;21(1):12-17 PubMed ID 17109028.

26. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000 Dec 14;343(24):1750-1757 PubMed ID 11114313.

27. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, 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 PubMed

	<p>ID 15767648.</p> <p>28. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, Redman J, Koller C, Barlogie B, et al. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. Blood 1989 Jul;74(1):19-25 PubMed ID 2473795.</p> <p>29. Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. Lancet 1996 May 25;347(9013):1432-1438 PubMed ID 8676625.</p> <p>52. Robak T, Moiseev S, Dmoszynska M, 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.</p> <p>53. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014 Jul 17;371(3):213-223 PubMed ID 24881631.</p> <p>54. 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 Mar 13;370(11):997-1007 PubMed ID 24450857.</p>
<p><b>Wendtner C-M et al., 2014 [16].</b></p> <p><b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b></p> <p>Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)</p> <p>Stand: November 2014</p>	<p>Leitlinie Chronisch Lymphatische Leukämie</p> <p><u>Zweitlinientherapie</u></p> <p>Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer. (siehe Anhang, Abbildung 11) Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.</p> <p>Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FCR, BenR, CbR, CbObi, CbOfa, BenOfa) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (&lt;2 Jahre) erzielen, oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation, haben eine schlechte Prognose. Sie werden auch als Hochrisiko-CLL (high-risk CLL, highest risk CLL, ultra high risk CLL) bezeichnet [17]. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit beträgt 1 – 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie.</p> <p>Bei Patienten mit aggressivem Verlauf der CLL im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt werden.</p> <p>Aktuell wurden zwei neue Substanzen allein oder in Kombination mit Antikörpern bei der refraktären / rezidierten CLL zugelassen. Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte im Vergleich mit Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Auch für den PI3K-Inhibitor Idelalisib gibt es in Kombination mit Rituximab entsprechende Phase-III-Daten mit Nachweis eines Überlebensvorteils (PFS/OS) gegenüber einer Rituximab-Monotherapie.</p> <p>Der monoklonale anti-CD20 Antikörper Ofatumumab ist für Patienten</p>

zugelassen, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren (Deutschland, Österreich) und / oder für diese Therapien nicht geeignet sind (Schweiz). Ofatumumab war allerdings der Ibrutinib-Therapie unterlegen, so dass dieser Antikörper bei Rezidiv/Refraktarität erst bei Versagen einer Ibrutinibtherapie eingesetzt werden sollte, wobei in dieser Sequenz keine belastbaren Daten für Ofatumumab existieren.

#### Referenzen

19. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376

20. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226

#### Allogene Stammzelltransplantation

Für Patienten mit Therapie – refraktärer, früh rezidivierter CLL oder Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation (Hochrisiko-CLL) stellt die allogene Stammzelltransplantation eine sinnvolle Option dar, sofern der Verlauf und der körperliche Zustand dies zulassen. Eine weitere Indikation im Rezidiv ist der Nachweis einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation bei therapiebedürftiger Erkrankung. Auch Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben. Der Stellenwert der allogenen Transplantation als Konsolidierungsmaßnahme nach initialer Remission auf gezielte Medikamente wie Ibrutinib und Idelalisib/Rituximab steht derzeit unter Diskussion und wird außerhalb von Studien nicht generell empfohlen.

#### Referenzen

22. Dreger P, Döhner H, Ritgen M et al: Allogeneic stem transplantation provides durable disease control in patients with chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood 116:2438-2447, 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275420

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am **01.06.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, lymphoid] explode all trees
#2	(lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw or lympho*:ti,ab,kw) and (leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw)
#3	#1 OR #2
#4	(chronic:ti,ab,kw)
#5	#3 AND #4
#6	CLL:ti,ab,kw
#7	#5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2011 to 2016

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.06.2016**

#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms]
#2	Search 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 (#1 AND #2)
#7	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#8	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND lymph*[Title/Abstract] AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#9	Search CLL[Title/Abstract]
#10	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis
#12	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews
#13	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report
#14	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])))))
#15	Search (#14 AND #10)
#16	Search (#13 OR #15)
#17	Search (#13 OR #15) Filters: published in the last 5 years

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.06.2016**

#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms]

#2	Search 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 (#1 AND #2)
#7	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#8	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND lymph*[Title/Abstract] AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#9	Search CLL[Title/Abstract]
#10	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#10 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract]))
#12	Search (#10 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])) Filters: published in the last 5 years
#13	Search (#12 NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type]))

## Anhang

**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
Elter 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.

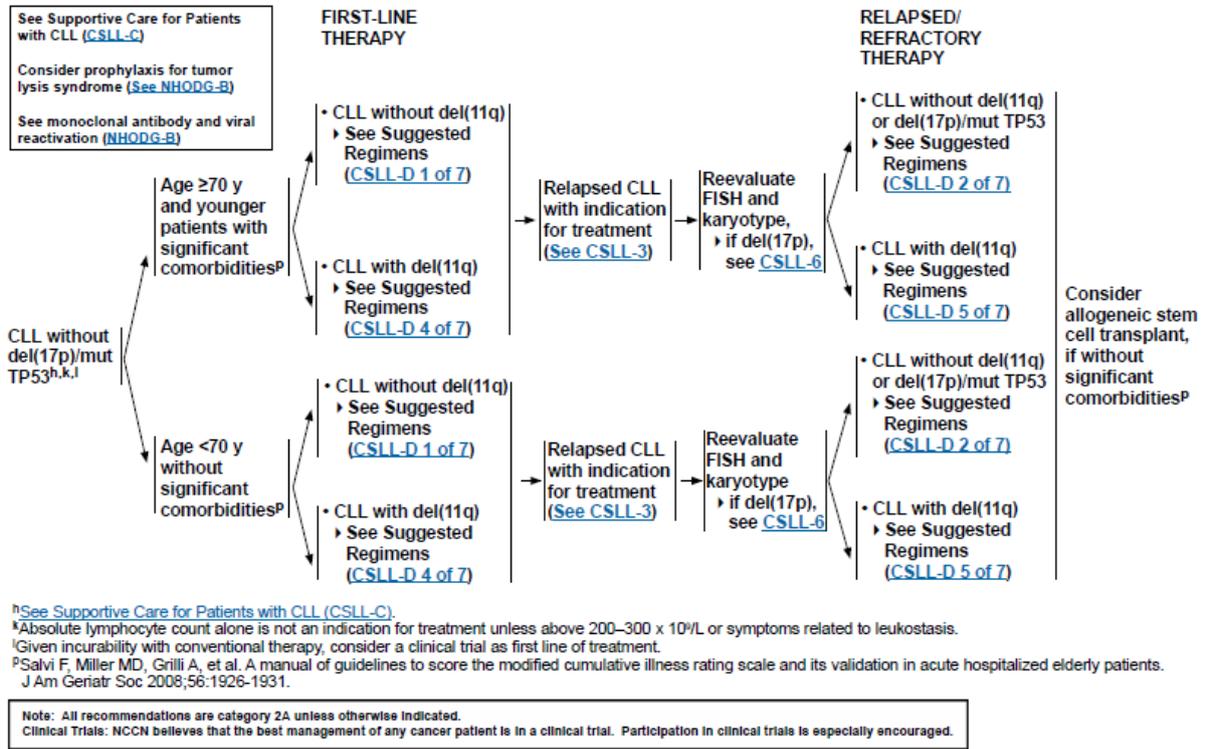
<sup>a</sup>Death at least possibly related to treatment.

<sup>b</sup>Grade ≥ 3.

<sup>c</sup>Grade 4.

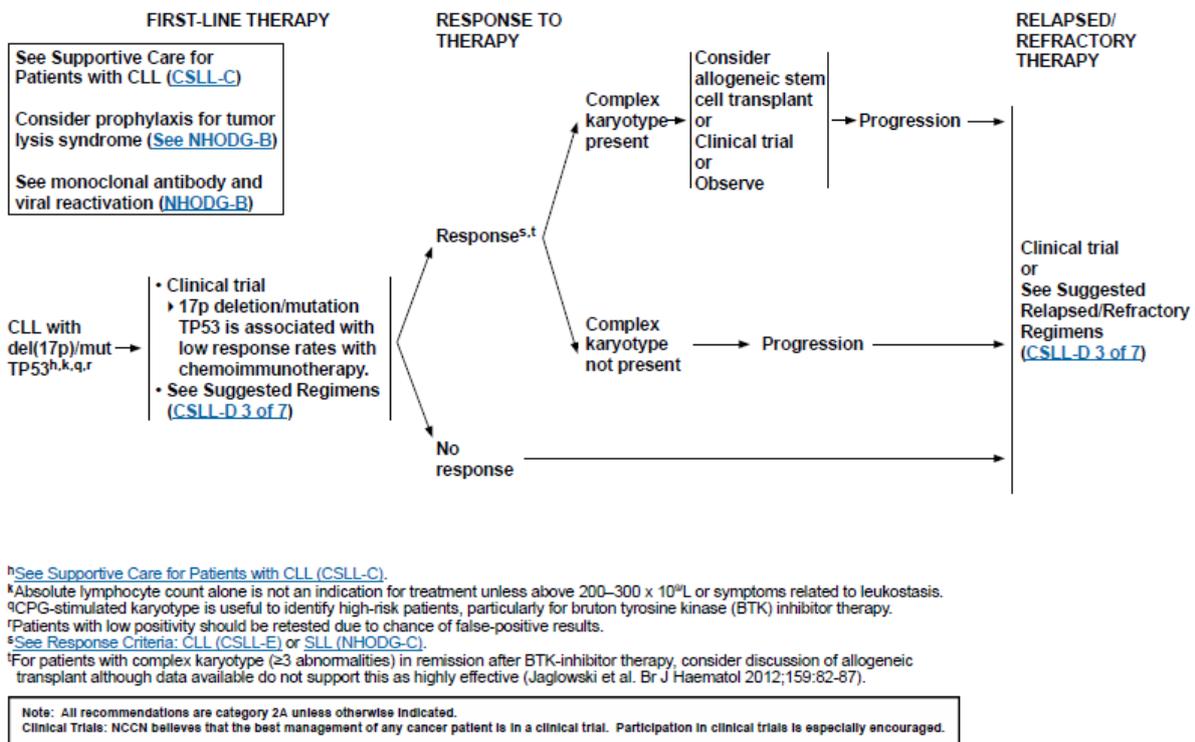
**Abbildung 1:** Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte (Quelle Police et al. 2015 [14])

CLL WITHOUT DELETION OF 17p/MUTATION TP53, WITH OR WITHOUT DELETION OF 11q



**Abbildung 2:** Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil I (Quelle NCCN 2016 [12])

CLL WITH DELETION OF 17p/MUTATION TP53



**Abbildung 3:** Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil II (Quelle NCCN 2016 [12])

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
(in order of preference)

CLL without del(11q) or del(17p)/TP53 mutation

**Relapsed/Refractory therapy<sup>b</sup>**

- Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib + rituximab<sup>c,h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib<sup>c</sup>
- Chemoimmunotherapy
  - ◊ Bendamustine ± rituximab
  - ◊ Reduced-dose FCR<sup>e,g</sup>
  - ◊ Reduced-dose PCR
  - ◊ High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab
  - ◊ Rituximab + chlorambucil
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Lenalidomide<sup>i</sup> ± rituximab
- Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab
- Dose-dense rituximab (category 2B)

- Age <70 y without significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib + rituximab<sup>c,h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib<sup>c</sup>
- Chemoimmunotherapy
  - ◊ FCR<sup>e,g</sup>
  - ◊ PCR
  - ◊ Bendamustine ± rituximab
  - ◊ Fludarabine<sup>e,g</sup> + alemtuzumab
  - ◊ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
  - ◊ OFAR<sup>e</sup> (oxaliplatin, fludarabine,<sup>g</sup> cytarabine, rituximab)
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Lenalidomide<sup>i</sup> ± rituximab
- Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab
- HDMP + rituximab

**Second-line Extended Dosing**

- Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B)

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>See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(Ibrutinib and Idelalisib\) \(NHODG-E\)](#).

<sup>e</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.

<sup>g</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

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.

<sup>h</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>i</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>j</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.

CSLL-D

**Abbildung 4:** Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL without del(11q) or del(17p) / TP53 Mutation (Quelle NCCN 2016 [12])

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
(in order of preference)

CLL with del(17p)/TP53 mutation

**First-line therapy<sup>b</sup>**

- Ibrutinib<sup>c</sup>
- HDMP + rituximab
- FCR<sup>e,g</sup>
- FR<sup>e,g</sup>
- Obinutuzumab + chlorambucil
- Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab

**Relapsed/Refractory therapy<sup>b</sup>**

- Ibrutinib<sup>c</sup>
- Venetoclax<sup>k</sup>
- Idelalisib + rituximab<sup>c,h</sup> (category 1)
- Idelalisib<sup>c</sup>
- HDMP + rituximab
- Lenalidomide<sup>i</sup> ± rituximab
- Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab
- Ofatumumab<sup>l</sup>
- OFAR<sup>e,g</sup>

**Second-line Extended Dosing**

- Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B)

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>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>See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(Ibrutinib and Idelalisib\) \(NHODG-E\)](#).

<sup>e</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.

<sup>g</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

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.

<sup>h</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>i</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>j</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>k</sup>See [Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden \(CSLL-F\)](#).

<sup>l</sup>This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm.

CSLL-D

**Abbildung 5:** Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL with del(17p) / TP53 Mutation (Quelle NCCN 2016 [12])

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
(in order of preference)  
CLL with del(11q)

**Relapsed/Refractory therapy<sup>b</sup>**

- Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib + rituximab<sup>e,h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib<sup>c</sup>
  - ▶ Chemoimmunotherapy
    - ◊ Bendamustine ± rituximab
    - ◊ Reduced-dose FCR<sup>e,g</sup>
    - ◊ Reduced-dose PCR
    - ◊ HDMP + rituximab
    - ◊ Rituximab + chlorambucil
  - ▶ Ofatumumab
  - ▶ Obinutuzumab
  - ▶ Lenalidomide<sup>i</sup> ± rituximab
  - ▶ Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab
  - ▶ Dose-dense rituximab (category 2B)

- Age <70 y without significant comorbidities
  - ▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib + rituximab<sup>e,h</sup> (category 1)
  - ▶ Idelalisib<sup>c</sup>
  - ▶ Chemoimmunotherapy
    - ◊ FCR<sup>e,g</sup>
    - ◊ PCR
    - ◊ Bendamustine ± rituximab
    - ◊ Fludarabine<sup>e,g</sup> + alemtuzumab
    - ◊ OFAR<sup>e,g</sup>
  - Ofatumumab
  - Obinutuzumab
  - Lenalidomide<sup>i</sup> ± rituximab
  - Alemtuzumab<sup>j</sup> ± rituximab
  - HDMP + rituximab

**Second-line Extended Dosing**

- Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B)

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(17p) (3 of 7)

<sup>h</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>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>See Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (NHODG-E).

<sup>e</sup>Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.

<sup>g</sup>See Discussion for further information on oral fludarabine.

<sup>i</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 960. 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 2008;24:5343-5349.

<sup>j</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.

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.

CSLL-D

**Abbildung 6: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL with del(11q) (Quelle NCCN 2016 [12])**

**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;29:3559-3566.  
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;159:67-77.  
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;89:480-486.  
**CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)**  
Leporier 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;28:1756-1765.  
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, Gercheva-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;101:6-14.  
**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.  
Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. Ann Hematol 2003;82:759-765.

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.

CSLL-D  
6 OF 7

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

**Abbildung 7: Referenzen NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil I [12]**

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS  
REFERENCES**

**Ibrutinib**  
 Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:2425-2437.  
 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, Shaman 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 (GAO4768g) trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(15\_suppl):Abstract 7083.  
 Cartron G, de Guibert S, Dillhuyd 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.  
 Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 1733.

**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.

**Ofatumumab maintenance**  
 van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1370-1379

**OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab)**  
 Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett 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, Masiak 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.

**Venetoclax**  
 Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig J, et al. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results of the pivotal international phase 2 study [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract LBA-6.  
 Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-322.

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.

CSLL-D  
7 OF 7

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

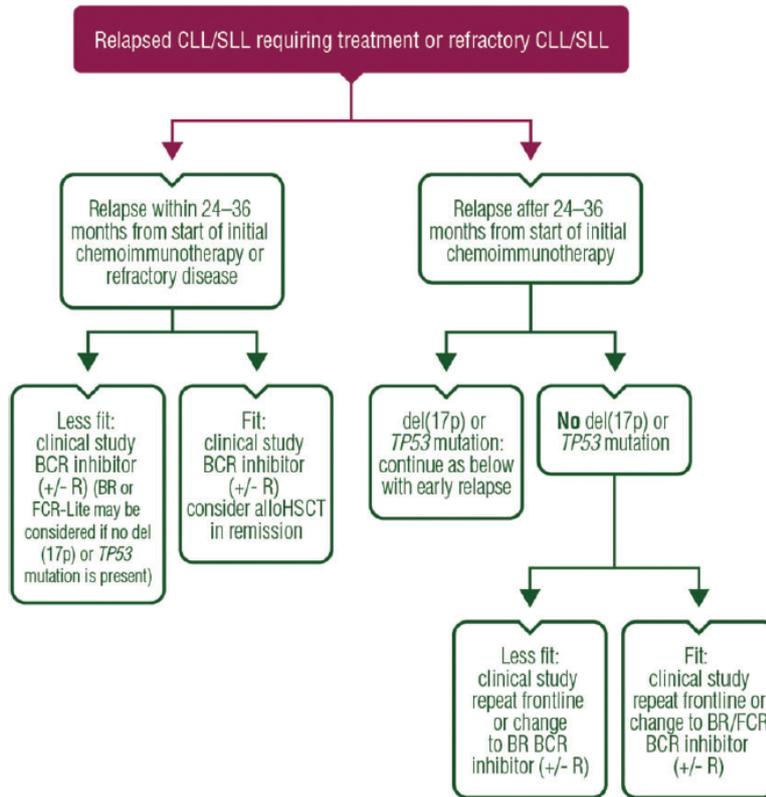
**Abbildung 8: Referenzen NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil II [12]**

**Table 3**

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

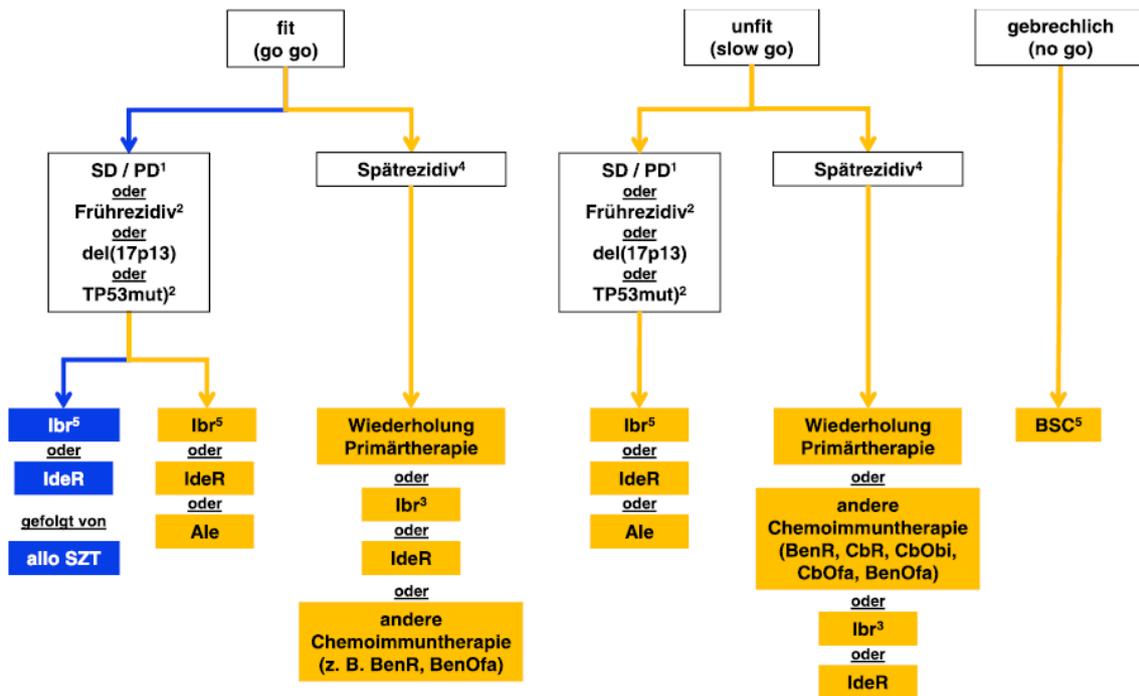
**Abbildung 9: Recommendation of second-line therapy (Quelle: Mauro et al. 2012 [11])**



**Figure 2.** Relapse treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.

**Abbildung 10:** Therapieschema relapsed CLL-Patienten (Quelle: Eichhorst et al. 2015 [3])

Abbildung 5: Zweitlinientherapie der CLL



Legende:

— 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> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

<sup>4</sup> Spätrezidiv - nach > 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

Abbildung 11: Zweitlinientherapie der CLL (Quelle: DGHO 2014 [16])

## Literatur

6. 1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. June 2015. Edmonton (AB): Alberta Health Services 2013. [Zugriff: 02.06.2016]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
7. 2. **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 Systematic Reviews [online]. 2012; (11):Cd008079. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008079.pub2/abstract>.
8. 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.
9. 4. **Follows G, Bloor A, Dearden C, Devereux S, Fox C, Hillmen P, et al.** Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel [online]. London (GBR): British Society for Haematology; 2015. [Zugriff: 10.06.2016]. URL: [http://www.bcsguidelines.com/documents/Interim\\_statement\\_CLL\\_guidelines\\_version6.pdf](http://www.bcsguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf).
10. 5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib, vom 16. April 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 07.06.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf).
11. 6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib, vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 07.06.2016]. URL: [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).
12. 7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung. Dossierbewertung für Orphan Drugs Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ibrutinib. veröffentlicht am 02.Februar 2016. [online]. 02.02.2016. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.06.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ibrutinib\\_CLL.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf).
13. 8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 02.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-04\\_Ibrutinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
14. 9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Idelalisib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 02.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-35\\_Idelalisib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
15. 10. **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):820-829.
16. 11. **Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiatelli M, Cuneo A, et al.** SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012;36(4):459-466.

17. 12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Non-Hodgkin's Lymphomas. [online]. 03.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 01.06.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)).
18. 13. **Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al**. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. [online]. In: Health Technology Assessment Database. London (GBR): British Society for Haematology; 2012. [Zugriff: 02.06.2016]. URL: [http://www.bcsguidelines.com/documents/Revised\\_CLL\\_guideline\\_july\\_13.pdf](http://www.bcsguidelines.com/documents/Revised_CLL_guideline_july_13.pdf).
19. 14. **Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al**. Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15(4):199-207.
20. 15. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis TC, M. C**. Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. 31 March 2015. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); ; 2015. [Zugriff: 02.06.2016]. (Evidence-based series; Band 6-7 Version 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340748>.
21. 16. **Wendtner C-M, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R, et al**. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) [online]. November 2014. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2014. [Zugriff: 02.06.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>.