



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 15. Dezember 2016

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss.....	20
6.	Anhang.....	26
6.1	Veröffentlichung Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung.....	30
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4	Therapiekosten	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39

5.1	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG.....	137
5.3	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	145
5.4	Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.....	149
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	163
D.	Anlagen.....	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	190

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 der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juni 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 „zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des Addendum des IQWiG, getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibrutinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Neu zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibrutinib (Imbruvica®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 26.05.2016)

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bisher keine Therapie erhalten haben, ist:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

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

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

Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation aufweisen:

- Best-Supportive-Care

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

Hinweis:

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

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:

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

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

- zu 3. Im 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

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

Beschlüsse vom 16. April 2015 und 15. Oktober 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

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

Die Kombination einer Chemotherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dabei sind, je nach Allgemeinzustand des Patienten, verschiedene Kombinationen etabliert.

Aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (FCR) für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Für Patienten, für die beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten oder nicht ausreichender Knochenmarkreserven eine FCR-Behandlung nicht in Frage kommt, stehen mehrere Kombinationstherapien, bestehend jeweils aus einem Chemotherapeutikum und einem Anti-CD20-Antikörper, zur Verfügung. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz ist es jedoch nicht möglich einen eindeutigen Therapiestandard für diese Patientenpopulation zu definieren. Die Monotherapie mit einem Chemotherapeutikum wie Chlorambucil oder Bendamustin wird bei unbehandelten Patienten nicht mehr empfohlen.

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, von Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien nicht angezeigt ist und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, sind keine in der Anwendung bewährten zielgerichteten Therapien verfügbar. Die Behandlung dieser Patienten erfolgt symptomorientiert, mit dem Ziel die Symptomatik zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet:

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

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, vorgelegt. Für adjustierte indirekte Vergleiche geeignete Studien konnten ebenso wenig identifiziert werden.

Die Zulassung von Ibrutinib für diese Patientenpopulation wurde auf Grundlage der Ergebnisse der pivotalen Studie RESONATE-2 (PCYC-1115-CA) erteilt.

Die Studie RESONATE-2 (PCYC-1115-CA) ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib gegenüber dem Komparator Chlorambucil. Eingeschlossen wurden Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie oder mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom, die älter als 65 Jahre waren und aufgrund einer zu niedrigen Creatinin-Clearance, Thrombozytenzahl, einer Autoimmun-Zytopenie oder eines zu schlechten Allgemeinzustands nicht für eine Erstlinientherapie mit FCR infrage kamen. Eingeschlossene Patienten wurden je nach Zuteilung zu den beiden Studienarmen mit entweder täglich 420 mg Ibrutinib (136 Patienten) oder einer körperegewichtabhängigen Dosis Chlorambucil (133 Patienten) an den Tagen 1 und 15 eines jeweils 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen behandelt. Primärer Endpunkt der Studie ist das von einem unabhängigen Komitee bestätigte progressionsfreie Überleben nach den Kriterien der IWCLL². Darüber hinaus wurden das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und FACIT-Fatigue erhoben. Zum maßgeblichen Auswertungszeitpunkt betrug die mediane Beobachtungszeit der Patienten 18,4 Monate. Im Anschluss an die Studie war es auch für Patienten im Vergleichsarm möglich an der offenen Extensionsstudie PCYC-1116-CA teilzunehmen, in der die Patienten nach Maßgabe des Arztes weiterbehandelt wurden.

Da in RESONATE-2 nur Patienten, für die FCR explizit nicht geeignet war, untersucht wurden, kann diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Population nicht herangezogen werden. Nachweise, die einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber FCR belegen, liegen somit nicht vor. Die EMA leitet im EPAR³ ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ab und geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse in der untersuchten Population auf Patienten, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, aus. Grundlage hierfür ist ein nicht-adjustierter Vergleich von Studienergebnissen, der nach Auffassung der EMA die Schlussfolgerung zulässt, dass Erstlinienpatienten mit CLL nicht substantiell weniger von einer Ibrutinib-Therapie profitieren als von einer Therapie mit FCR.

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

² Hallek, Michael, 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* 111.12 (2008): 5446-5456.

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003791/WC500208430.pdf

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, die zwar für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, für die aber eine Therapie mit einer anderweitigen Kombination aus Anti-CD20-Antikörper und Zytostatikum infrage kommt, hat der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche auf Grundlage der Studien RESONATE-2, CLL11 und COMPLEMENT-1 vorgelegt. Als Brückenkomparator dient das in allen Studien untersuchte Chlorambucil.

Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine randomisierte, offene, dreiarmlige Studie zur Untersuchung verschiedener Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien bei Patienten ab 18 Jahren mit behandlungsbedürftiger aber bislang nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. Verglichen wurden in einem zweistufigen Design die Kombinationen Obinutuzumab plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil und das Zytostatikum Chlorambucil als Monotherapie. Die Behandlung erfolgte über maximal 6 Zyklen mit jeweils 28 Tagen; ein Behandlungswechsel hin zu Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil war für Patienten im Chlorambucil-Arm bei Krankheitsprogression möglich. Eingeschlossene Patienten mussten klinisch relevante Komorbiditäten aufweisen, die einen Therapieversuch mit der Kombination FCR weitestgehend aber nicht definitiv ausschlossen. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben; als sekundäre Endpunkte wurden das Ansprechen, inklusive des Anteils der Patienten mit molekularen Remissionen (MRD-Negativität), das ereignisfreie und krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen erhoben.

In der Zulassungsstudie COMPLEMENT-1 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie untersucht, bei Patienten ab 18 Jahren mit nicht vorbehandelter CLL, die nicht für eine Chemoimmuntherapie mit FCR infrage kamen. Die Allokation zur Studienbehandlung erfolgte randomisiert; eine Verblindung der Studienärzte oder der Patienten erfolgte nicht. Auch in dieser Studie wurde das progressionsfreie Überleben als primäres Zielkriterium erhoben; darüber hinaus wurden unter anderem Endpunkte des Ansprechens, das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen erhoben. Behandelt wurde in beiden Studienarmen über mindestens 3 und maximal 12 Zyklen á 28 Tagen.

Die Studie RESONATE-2 wurde bereits in der Begründung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Population 1a beschrieben.

Die für einen adjustierten indirekten Vergleich notwendige hinreichende Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika und der Behandlung ist für beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche nicht gegeben. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Therapie mit FCR infrage gekommen wären.

Patientencharakteristika

In die Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 wurde ein relevanter Anteil an Patienten jünger als 65 Jahre eingeschlossen, wohingegen die Einschlusskriterien der Studie RESONATE-2 ein Mindestalter von 65 Jahren vorgaben. Etwa 20% der in CLL11 und 31% der in COMPLEMENT-1 untersuchten Patienten waren jünger als 65 Jahre. Dies führt insoweit zu Unsicherheiten, da insbesondere für Patienten mit CLL gezeigt wurde, dass ein höheres Alter mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung einhergeht. In Bezug auf die Studie RESONATE-2 unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen, dass das Alter der Patienten einen effektmodifizierend Einfluss haben kann.

Auch hinsichtlich der mittels des CIRS-Scores erfassten Komorbiditäten unterscheiden sich die Populationen der einzelnen Studien. Patienten in den Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 wiesen durchschnittlich höhere CIRS-Scores auf als die in der Studie RESONATE-2 untersuchten Patienten.

Darüber hinaus wurden in die Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 Patienten eingeschlossen, bei denen molekulargenetisch eine 17p-Deletion nachgewiesen wurde (ca. 8% beziehungsweise ca. 6%). Eine 17p-Deletion geht mit einer ungünstigen Prognose der CLL einher. Von diesen Patienten kann auf Grundlage des jetzigen Stands der medizinischen Erkenntnisse davon ausgegangen werden, dass sie von der durchgeführten Chemoimmuntherapie nicht nennenswert profitiert haben. In Studie RESONATE-2 war das Vorliegen einer 17p-Deletion hingegen ein Ausschlusskriterium.

Insgesamt unterscheiden sich die Studienpopulationen so deutlich voneinander, dass die für einen indirekten Vergleich notwendige Ähnlichkeit nicht gegeben ist. Da Unterschiede hinsichtlich prognostisch relevanter Patientencharakteristika vorliegen, kann ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht ausgeschlossen werden.

Dosierung von Chlorambucil

Die Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil unterschied sich in den einzelnen Studien. In der Studie RESONATE-2 wurde Chlorambucil jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus, mit einer Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts (0,5 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Eine stufenweise Auftitrung bis zu 0,8 mg/kg KG pro Dosis war bei guter Verträglichkeit möglich. Die Anzahl der Zyklen war auf 12 begrenzt. In der Studie CLL11 war die Anzahl der Zyklen hingegen auf 6 limitiert. Darüber hinaus wurde die Anfangsdosierung von Chlorambucil im Verlauf der Behandlung nicht in Abhängigkeit der Verträglichkeit angepasst. Im Ergebnis erhielten Patienten in der CLL11-Studie eine signifikant geringere kumulative Chlorambucil-Gesamtdosis als Patienten in RESONATE-2. Unterschiedliche bewertungsrelevante Endpunkte können durch diese Diskrepanz in verschiedenem Ausmaß und in nicht einheitlicher Richtung verzerrt sein. In der Studie COMPLEMENT-1 wurden die Patienten nicht fachinformationskonform mit einer von der Körperoberfläche abhängigen, im Vergleich zu den beiden anderen Studien sehr hohen Chlorambucil-Dosierung behandelt (10 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 7 eines jeden Zyklus). Im Gegensatz zu RESONATE-2 und CLL11 war bei COMPLEMENT-1 gemäß Studienprotokoll keine Auftitrung bei guter Verträglichkeit, sondern eine Dosisreduktion bei Unverträglichkeit der Initialdosis vorgesehen. Dieses Vorgehen entspricht weder den Vorgaben der Fachinformation von Chlorambucil, noch steht es im Einklang mit dem üblichen Vorgehen in der klinischen Praxis.

Eignung für FCR-Therapie

Es ist des Weiteren unklar, ob alle für die Bewertung dieser Teilpopulation herangezogenen Studienpatienten für eine Therapie mit FCR nicht mehr infrage kamen. Die Operationalisierung der Ungeeignetheit unterschied sich in den Studien COMPLEMENT-1, CLL11 und RESONATE-2. In COMPLEMENT-1 wurden Patienten als für FCR ungeeignet definiert, wenn sie mindestens 65 Jahre alt waren oder mindestens 2 Komorbiditäten oder eine reduzierte Nierenfunktion aufwiesen. Ein entsprechendes Ausschlusskriterium wurde jedoch erst 8 Monate nach Studienbeginn aufgenommen, sodass auch Patienten untersucht wurden, die nicht zur relevanten Teilpopulation gehören. In der Studie CLL11 wurden Patienten mit einem CIRS-Score größer 6 eingeschlossen und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. In der Studie RESONATE-2 wurde die Ungeeignetheit für eine FCR-Therapie über eine reduzierte Nierenfunktion, reduzierte Hämoglobin- oder Thrombozytenwerte, autoimmune Zytopenie, einen ECOG Performance-Status von 1 oder 2 oder ein Alter über 70 Jahre operationalisiert. Insbesondere letzteres Kriterium, auf Grundlage dessen für einen Großteil der Patienten die Ungeeignetheit definiert wurde, ist auch gemäß aktueller Leitlinien allein nicht ausreichend eine Therapie mit FCR auszuschließen. Auch ein ECOG Performance Status von 1 ist für diese Feststellung nicht maßgeblich.

Für alle 3 bewertungsrelevanten Einzelstudien ist somit davon auszugehen, dass ein nicht näher bestimmbarer Anteil an Patienten noch für eine Therapie mit FCR infrage gekommen wäre und folglich nicht Teil des definierten Anwendungsgebiets ist.

Fazit

In der Gesamtschau sind nicht alle Kriterien für einen adäquaten indirekten Vergleich erfüllt. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit CLL, für die eine nicht auf Fludarabin basierende Chemoimmuntherapie geeignet ist, berücksichtigt werden können.

In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer eine Population innerhalb der Studie RESONATE-2 nachträglich definiert, die für eine Chemoimmuntherapie nicht mehr geeignet ist (siehe auch Begründung zu Patientenpopulation 2). Diese Population, mit höherem Schweregrad der Erkrankung, mehr Komorbiditäten und schlechterem Gesundheitszustand wurde für die indirekten Vergleiche in der vorliegenden Population 1b aus der Gesamtpopulation entfernt. Eine vergleichbare Population wurde aus den Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 für die indirekten Vergleiche jedoch nicht ausgenommen. Durch dieses einseitige Vorgehen ist die Vergleichbarkeit der Populationen noch weniger gegeben. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind daher auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

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

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

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist und die nicht der bereits bewerteten Hochrisikopopulation mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation angehören, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse für einen Teil der in Studie RESONATE-2 untersuchten Patienten vorgelegt.

Die Studienteilnehmer von RESONATE-2 wurden entweder mit Ibrutinib oder mit Chlorambucil behandelt. Der pharmazeutische Unternehmer ist der Auffassung, dass von der Studienpopulation sowohl Patienten, für die eine anderweitige Chemoimmuntherapie als FCR geeignet ist, als auch Patienten, für die nur eine unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptomatik und zum Erhalt der Lebensqualität, Best-Supportive-Care, zur Verfügung steht, umfasst sind. Mit dieser Begründung wurden im Dossier die Ergebnisse der Studie RESONATE-2 sowohl für den Nachweis eines Zusatznutzens in Population 1b als auch in Population 2 vorgelegt.

Zur näheren Eingrenzung der für das vorliegende Teilanwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Patienten darüber hinaus gesondert betrachtet, für die aufgrund ihres Alters und gegebenenfalls ihrer eingeschränkten Nierenfunktion seiner Ansicht nach eine Chemoimmuntherapie nicht indiziert ist. Die post-hoc definierten Kriterien sind jedoch nicht ausreichend um mit hinreichender Sicherheit Patienten zu identifizieren, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass auf Grundlage dieser Kriterien ca. 30% der Gesamtstudienpopulation dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet zugeordnet wurden; ein Anteil in einer Größenordnung der nicht im Einklang mit Erfahrungen aus der klinischen Praxis steht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein nicht-quantifizierbarer Anteil der in dieser Teilpopulation ausgewerteten Patienten noch für eine Chemoimmuntherapie geeignet gewesen wäre.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, die weitere für die Therapieauswahl relevante Kriterien berücksichtigen. Zur Identifikation von Studienpatienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet ist, wurde in dieser nachgereichten Analyse neben den bereits berücksichtigten Kriterien

zusätzlich der CIRS-Score (CIRS > 6), der ECOG Performance-Status (ECOG-PS = 2) oder der Mutationsstatus (IGVH-unmutiert oder 11q-Deletion) herangezogen. Insgesamt 62 Patienten aus der RESONATE-2-Studie (29 im Interventionsarm und 33 im Kontrollarm) wurden auf Grundlage dieser Kriterien als Teil der vorliegenden Population identifiziert (ca. 23% der Gesamtpopulation). Weitere für die Identifikation der Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet relevante Kriterien bleiben jedoch, obwohl diese Daten erhoben wurden, nach wie vor unberücksichtigt. Insbesondere wurden Patienten, die jünger als 75 Jahre waren, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, den Komorbiditäten und sonstigen Patientencharakteristika nicht betrachtet. Für diese Patienten liegen somit keine Ergebnisse vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könnten. Durch das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen kann zudem noch immer nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten in der vorliegenden Teilpopulation betrachtet wurden, für die eine Chemoimmuntherapie noch eine Therapieoption dargestellt hätte. Ein Einfluss auf die Ergebnisse durch die selektive Auswahl von Kriterien zur Identifizierung der relevanten Teilpopulation kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt kann auch auf Grundlage des neuen Zuschnitts der Studienpopulation nicht davon ausgegangen werden, dass repräsentative Ergebnisse für die gesamte bewertungsrelevante Teilpopulation vorgelegt wurden.

Die Studie RESONATE-2 ist auch aus dem Grund nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation geeignet, dass Chlorambucil keine geeignete Umsetzung einer Best-Supportive-Care-Behandlung für alle hier betrachteten Patienten ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist definiert als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dem entspricht die im Vergleichsarm der RESONATE-2 verbindlich vorgegebene Behandlung mit dem Zytostatikum Chlorambucil nicht. Zum einen fand keine Wahl der Therapie mit dem Ziel einer patientenindividuell optimierten Behandlung statt und zum anderen ist die Behandlung mit einem wirksamen, lange Zeit als Standard in der Behandlung geltendem Zytostatikum für einen Großteil der Patienten nicht als unterstützende Behandlung zu werten. Auch für einen technischen Vergleich, allein mit dem Ziel einen Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens zu ermöglichen, können die vorgelegten Auswertungen nicht herangezogen werden. Es kann nicht mit hinreichender Sicherheit bewertet werden, in welchem Ausmaß und gegebenenfalls mit welcher Effektrichtung die Ergebnisse in einem Vergleich mit Chlorambucil gegenüber einem Vergleich mit einer adäquaten BSC-Behandlung verzerrt beziehungsweise über- oder unterschätzt sind. Es ist beispielsweise davon auszugehen, dass unter einer rein supportiven BSC ohne Zytostatika weniger Nebenwirkungen aufgetreten wären als unter Behandlung mit Chlorambucil.

Fazit

In der Gesamtschau sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten im Teilanwendungsgebiet 2 nachzuweisen. Es ist unklar, inwiefern nur Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt, berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen wird insgesamt als adäquat erachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Ermittlung der Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die für den Beschluss vom 5. Februar 2015 zu Obinutuzumab zu-

grunde gelegte Patientenzahl heran. Die Anteile der jeweiligen Teilpopulationen werden anhand einer aktuellen Publikation⁴ ermittelt. In dieser Publikation wird unter anderem der Gesundheitszustand mittels einer Umfrage erhoben. Auf Grundlage des Gesundheitszustands wird die Gesamtpopulation vom pharmazeutischen Unternehmer den einzelnen Teilpopulationen zugeordnet. Insbesondere der Anteil an Patienten in Population 1a wird durch dieses Vorgehen jedoch überschätzt, da neben dem Gesundheitszustand weitere Kriterien für die Eignung eines Patienten für eine Therapie mit FCR berücksichtigt werden müssen und nicht alle Patienten mit gutem Gesundheitszustand für eine Therapie mit diesem Schema infrage kommen. Infolge dessen sind auch die angegebenen Patientenzahlen in den Teilpopulationen 1b und 2 mit Unsicherheiten behaftet, wobei tendenziell eine Unterschätzung vorliegt.

3.1 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: 2. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf

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

3.2 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibrutinib	1 x täglich 3 Kapseln (420 mg)	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>				
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) ⁵				
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3 25 mg/m ² ~ 47 mg	6 Zyklen	3	18
Cyclophosphamid	alle 28 Tage	6 Zyklen	3	18

⁴ Zoellner, Anna-Katharina, et al. "Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade." *Annals of hematology* 95.6 (2016): 853-861.

⁵ 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Tag 1, 2 und 3 250 mg/m ² ~ 473 mg			
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
<i>Anwendungsgebiet 1b⁶</i>				
Bendamustin + Rituximab (BR) ⁷				
Bendamustin	alle 28 Tage Tag 1 und 2 70 mg/m ² ~ 132 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 0 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ⁸				
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg ~ 38 mg	6 Zyklen	2	12
Rituximab	alle 28 Tage Zyklus 1, Tag 1 375 mg/m ² ~ 709 mg Zyklus 2-6, Tag 1 500 mg/m ² ~ 945 mg	6 Zyklen	1	6
<i>Anwendungsgebiet 2</i>				
Best-Supportive-Care (BSC)				
BSC	kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

⁶ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

⁷ 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.

⁸ 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.

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁰
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib	140 mg	120 Tabletten	1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>			
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)			
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	18 Durchstechflaschen
Cyclophosphamid	500 mg	500 mg	18 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
<i>Anwendungsgebiet 1b⁶</i>			
Bendamustin + Rituximab (BR)			
Bendamustin	2,5 mg/ml	25 mg	72 Durchstechflaschen
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)			
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten
Rituximab	100 mg	100 mg	3 Durchstechflaschen
Rituximab	500 mg	500 mg	11 Durchstechflaschen
<i>Anwendungsgebiet 2</i>			
Best-Supportive-Care (BSC)			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht- Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-

⁹ Jeweils größte Packung.

¹⁰ Dosisberechnung mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

kriterien 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 indikationspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m²), 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ibrutinib	9 249,48 €	9 247,71 € [1,77 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>		
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)		
Fludarabin	118,20 €	111,34 € [1,77 € ¹¹ ; 5,09 € ¹²]
Cyclophosphamid	22,80 €	20,38 € [1,77 € ¹¹ ; 0,65 € ¹²]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
<i>Anwendungsgebiet 1b⁶</i>		
Bendamustin + Rituximab (BR)		
Bendamustin	793,02 €	754,13 € [1,77 € ¹¹ ; 37,12 € ¹²]
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)		
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ¹¹ ; ,68,79 € ¹²]

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab 100 mg	840,19 €	775,32 € [1,77 € ¹¹ ; 63,10 € ¹²]
Rituximab 500 mg	2 044,49 €	1 886,74 € [1,77 € ¹¹ ; 155,98 € ¹²]
<i>Anwendungsgebiet 2</i>		
Best-Supportive-Care		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Rituximab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus: 5,50 € ¹³ Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 € ¹⁴		
	<u>Prämedikation</u> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	6	43,38 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 € ¹⁵	6	10,07 €

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.

¹³ GOP-Ziffer 32781.

¹⁴ GOP-Ziffer 32614.

¹⁵ Auf Basis eines Festbetrags.

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.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>					
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 €
<i>Anwendungsgebiet 1b</i>					
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 €

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 5. Oktober 2015, eingegangen am 8. Oktober 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. November 2015 statt.

Am 23. Juni 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 24. Juni 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ibrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 11.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 23.01.2017 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.Mai 2016):

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

Hinweis:

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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

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

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

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

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

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

ca. 1 810 Patienten

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

ca. 810 Patienten

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

ca. 220 Patienten

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: 2. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf

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

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2 004,12 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	24 740,59 €
<i>Anwendungsgebiet 1b¹⁶</i>	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 033,04 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	28 402,67 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	22 703,93 €
<i>Anwendungsgebiet 2</i>	
Best-Supportive-Care	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

¹⁶ 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Anwendungsgebiet 1a</i>					
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 €
<i>Anwendungsgebiet 1b</i>					
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 €

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung 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)**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 11.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2016):

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

Hinweis:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Inbseite.



- 2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- 1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt
ca. 1 810 Patienten
- 1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
ca. 810 Patienten
- 2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen
ca. 220 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: 2. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Anwendungsgebiet 1a	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2 004,12 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	24 740,59 €
Anwendungsgebiet 1b ¹	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 033,04 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	28 402,67 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	22 703,93 €
Anwendungsgebiet 2	
Best-Supportive-Care	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)	

¹ 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anwendungsgebiet 1a					
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 €
Anwendungsgebiet 1b					
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 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juni 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 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 15. Dezember 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet - chronische lymphatische Leukämie, Überschreitung der 50 Mio. €)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet - chronische lymphatische Leukämie, Überschreitung der 50 Mio. €)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **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

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249)

- [Modul 1 \(264,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1598/2016-06-23_Modul1_ibrutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1598/2016-06-23_Modul1_ibrutinib.pdf)
- [Modul 2 \(190,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1600/2016-06-23_Modul2_ibrutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1600/2016-06-23_Modul2_ibrutinib.pdf)
- [Modul 3 \(917,8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1601/2016-06-23_Modul3A_ibrutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1601/2016-06-23_Modul3A_ibrutinib.pdf)
- [Modul 4 \(5,3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_ibrutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_ibrutinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(501,7 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1607/2016-07-01_InformationenzVT_ibrutinib_nAWG_D-249.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1607/2016-07-01_InformationenzVT_ibrutinib_nAWG_D-249.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibrutinib (Imbruvica®)

Imbruvica® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bisher keine Therapie erhalten haben, ist:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Für Patienten, für die FCR nicht geeignet ist:

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

Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist und die keine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation aufweisen:

- Best-Supportive-Care

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

Stand der Information: November 2015

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(577,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1605/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2016
- Mündliche Anhörung: 07.11.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 [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/>) 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)

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen:

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

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ibrutinib%20-%202016-07-01-D-249>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibrutinib - 2016-07-01-D-249*). 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 07.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 unter 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 Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.11.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/>)
- [Verfahren vom 01.08.2015 \(Verfahren eingestellt\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/181/>)
- [Verfahren vom 01.02.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/>)
- [Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/265/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 27.10.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	25.10.2016
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	21.10.2016
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	24.10.2016
"DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V."	25.10.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.10.2016

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						
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tomeczkowski, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisele, Hr. Dr. PD	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Goebel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Glogger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wrisch, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
"DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V."						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	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	25.10.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib/IMBRUVICA®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

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 04.10.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Ibrutinib (Imbruvica®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Die Janssen-Cilag GmbH ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Imbruvica® direkt betroffen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Bewertung des IQWiG in der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL).</p> <p>Imbruvica® ist als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen.</p> <p>In der Erstlinientherapie besteht ein ungedeckter Bedarf für zielgerichtete Therapien, insbesondere bei Vorhandensein prognostisch ungünstiger genetischer Faktoren (z.B. IGHV-Mutationsstatus). Aber auch in Abwesenheit von Risikofaktoren ist eine Chemo-Immuntherapie mit einer hohen Toxizität, Morbidität und einer therapieassoziierten Letalität von bis zu 5 % verbunden. Dem zu Folge besteht für alle Patienten, insbesondere den älteren und komorbiden Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen, ein hoher therapeutischer Bedarf für eine Therapie mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit.</p> <p>Ibrutinib ist für die Versorgung von CLL-Patienten der erste verfügbare Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Als oral einzunehmendes kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber den bisher genutzten Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den Immuntherapien mit Antikörpern. Durch die orale Applikation als Monotherapie entfallen für den Patienten die sonst notwendigen Arzt- oder Krankenhausbesuche.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ibrutinib wird auf Basis der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie PCYC-1115-CA (RESONATE 2), in der Ibrutinib vs. Chlorambucil verglichen worden ist, durchgeführt. Die Bewertung erfolgt für die 3 Teilpopulation 1a, 1b und 2.</p> <ul style="list-style-type: none">- Population 1a umfasst Patienten, die für eine Therapie mit FCR in Frage kommen. Hier wurde als zVT FCR festgelegt- Population 1b umfasst Patienten, die nicht für eine Therapie für FCR geeignet sind, jedoch für eine alternative Chemo-Immuntherapie in Frage kommen. Hier wurde als zVT eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus festgesetzt- Unter Population 2 fallen Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind. Hier wurde Best-Supportive-Care (BSC) als zVT festgelegt <p><u>Zusammenfassung Stellungnahme</u></p> <p>Auf Basis der vorgelegten Studie PCYC-1115-CA sieht das IQWiG in keiner der drei Populationen einen Beleg für einen Zusatznutzen. In Population 1a gibt es laut IQWiG keine Daten, die Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) FCR vergleichen, in Population 1b erlauben die vorgelegten indirekten Vergleiche wegen unterschiedlicher Limitationen keinen Rückschluss auf einen Zusatznutzen und in Population 2 ist aus Sicht des Instituts weder die Zielpopulation noch die zVT Best-Supportive-Care (BSC) zweifelsfrei</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedient worden.</p> <p>Aus Sicht von Janssen</p> <ul style="list-style-type: none">- erscheint es ausreichend plausibel, dass in Population 1a IGHV-unmutierte Patienten einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit FCR haben.- lässt sich in Population 1b die Unsicherheit der indirekten Vergleiche einschätzen und sich daraus ein Zusatznutzen ableiten- ist ein neu hier vorgelegter erweiterter Zuschnitt der Studienpopulation für Population 2 geeignet, einen Zusatznutzen für die BSC-Population gegenüber der zVT BSC abzuleiten. <p>Janssen argumentiert im Einzelnen:</p> <p><u>Population 1a</u></p> <p>In Population 1a kritisiert das IQWiG die fehlenden Daten zum Vergleich von Ibrutinib mit der zVT FCR. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat Ibrutinib allerdings auch für FCR-geeignete Patienten zugelassen. Der EMA erschien es als hinreichend plausibel, dass Ibrutinib mindestens genauso gut wirkt wie FCR. Dabei vergleicht sie die Wirksamkeit von Ibrutinib aus der Resonate-2-Studie mit der Wirksamkeit von FCR aus der CLL8-Studie. In der CLL8-Studie profitieren die Patienten mit unmutiertem IGHV-Status signifikant weniger von FCR hinsichtlich Gesamtüberleben und Progressionsfreiem Überleben als die Patienten mit mutiertem IGHV-Status. In der Resonate-2 hat es bei den Patienten, die Ibrutinib erhalten haben, einen derartigen Unterschied in der Wirksamkeit nicht</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegeben, da sowohl IGHV-mutierte als auch unmutierte Patienten hinsichtlich Gesamtüberleben und Progressionsfreiem Überleben gleich profitiert haben. Daraus ergibt sich, dass Patienten mit unmutiertem IGHV-Status einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber FCR haben müssen.</p> <p><u>Population 1b</u></p> <p>In Population 1b kritisiert das IQWiG die vorgelegten indirekten Vergleiche mit der CLL11 und der Complement 1-Studie. Die Kritik bezieht sich auf die Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil, die sich von der in der Resonate-2 verwendeten Dosierung unterscheidet bzw. nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurde. Darüber hinaus gäbe es auch Unterschiede bei den Patientenpopulationen. Außerdem würden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nicht vollständig berichtet.</p> <p>Janssen präsentiert vorliegend neu berechnete indirekte Vergleiche, auf Basis eines neuen Datenschnitts und berücksichtigt dabei die Kritik des IQWiG. In den indirekten Vergleichen zeigen sich signifikante Ergebnisse sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil von Ibrutinib.</p> <p>So zeigen sich bei den SUE Nachteile gegenüber Rituximab/Chlorambucil und Obinutuzumab/ Chlorambucil in der CLL11-Studie. Diese Nachteile lassen sich aber durch die fehlende Adjustierung der Expositionszeit von Ibrutinib und durch die höhere Morbidität in der CLL11 erklären. Durch die längere Behandlungsdauer unter Ibrutinib im Vergleich zur CLL11-Studie, zeigen sich absolut mehr unerwünschte Ereignisse (UE). Da für die CLL11-Studie keine Zeitadjustierung für die UEs in Form von Time-to-first-Event Analysen vorliegt, können hier nur Vergleiche der relativen Häufigkeit berichtet</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, was zum Nachteil von Ibrutinib ist. Das IQWiG hat zudem darauf verwiesen, dass die Ergebnisse bei den SUE aufgrund der höheren Komorbiditäten in der CLL11-Studie zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt sind. Beide Verzerrungen zusammen erklären die Ergebnisse zu Ungunsten von Ibrutinib.</p> <p>Bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad ≥ 3 zeigen sich diese Nachteile nicht. Hier liegt ein numerischer Vorteil für Ibrutinib vor. Diese Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich nur durch eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib bei den UEs und zu Ungunsten von Ibrutinib bei den SUEs erklären, so wie es auch das IQWiG in seinem Bericht festgestellt hat. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass bei diesem indirekten Vergleich der 1. Datenschnitt der CLL11 mit dem 3. Datenschnitt der Resonate 2 verglichen wird, was die Ergebnisse zusätzlich zu Ungunsten von Ibrutinib bei den UEs verzerrt, da die mediane Nachbeobachtungszeit der Resonate 2 in etwa doppelt so lang ist wie die der CLL11.</p> <p>In dem neu berechneten indirekten Vergleich gegenüber der Complement-Studie zeigt sich für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab/Chlorambucil ein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben. In dem betrachteten Zuschnitt wurde eine vergleichbare Dosierung von Chlorambucil wie in der Complement-Studie verabreicht, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine unterschiedliche Chlorambucil-Dosis wegfällt.</p> <p>Das IQWiG hatte in seiner Nutzenbewertung zudem kritisiert, dass der in der Resonate 2 erlaubte Behandlungswechsel (Cross-Over) keine Verzerrung zu Ungunsten von Ibrutinib bewirke, da ein Wechsel auf</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine bereits zugelassene Therapie erfolge. Ungeachtet der Frage, ob die Kritik prinzipiell berechtigt ist, stimmt Janssen-Cilag dem nicht zu, da der Behandlungswechsel bei einem Teil der Patienten bereits vor der Zulassung von Ibrutinib stattgefunden hat. Damit sind die Ergebnisse durch das <i>Cross-Over</i> der Chlorambucil-Patienten in den Ibrutinib-Arm zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt.</p> <p>Zudem liegen für diesen indirekten Vergleich mit der Complement-Studie im Gegensatz zum indirekten Vergleich gegenüber der CLL11 identische Nachbeobachtungszeiten von etwa 30 Monaten vor. Diese Tatsache in Kombination mit der vergleichbaren tatsächlichen Chlorambucil-Dosis in beiden Studien sowie der durch den Zuschnitt vergleichbaren Studienpopulationen ergibt die Validität des Vergleichs. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind deshalb anzuerkennen.</p> <p>In der Population 1b liegt deshalb ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p><u>Population 2</u></p> <p>Nach Ansicht des IQWiG sind die Ergebnisse der BSC-Population und die Umsetzung der zVT BSC durch die Gabe von Chlorambucil im BSC-Arm nicht geeignet, einen Zusatznutzen für die Population 2 abzuleiten.</p> <p>Hierzu legt Janssen einen neuen Zuschnitt der Studienpopulation vor, in der die Kritik des IQWiG berücksichtigt wurde. In dieser Population wurde eine deutlich niedrigere Dosis Chlorambucil als in der Gesamtpopulation verabreicht. Laut Leitlinie der DGHO gilt Chlorambucil in angepasster Dosierung als BSC-Therapie. Damit wird durch den hier dargelegten Zuschnitt ein valider Vergleich gegenüber der festgelegten zVT BSC vorgelegt. In dieser Population zeigen sich</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erneut Vorteile im Endpunkt Morbidität ohne signifikante Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen. In der Population 2 liegt deshalb ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.	

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)
IQWiG S. 9, Z. 16 bis Z. 20	<p><u>Population 1a:</u> <u>Eignung einer Ibrutinib-Therapie für Patienten, für die eine FCR-Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Das IQWiG trifft für die Population der erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, folgende Aussage:</p> <p><i>„Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Population 1a (Patienten, die für eine Therapie mit FCR infrage kommen), wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit FCR benannt. Die im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführte systematische Recherche nach Studien, in denen Ibrutinib direkt mit einer FCR-Therapie verglichen wird, lieferte keine Ergebnisse zu abgeschlossenen Studien.</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>Eine derzeit noch laufende Studie untersucht die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Ibrutinib mit Rituximab gegen FCR in unbehandelten CLL-Patienten ((1), NCT02048813).</p> <p>Eine weitere systemische Literaturrecherche nach RCT mit der Intervention FCR, die einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Chlorambucil ermöglichen sollte, erbrachte ebenfalls keine Ergebnisse. Zum derzeitigen Stand war es demnach nicht möglich, direkt oder indirekt vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit von Ibrutinib gegenüber FCR zu zeigen.</p> <p>Auf Basis der eingereichten Daten kam die europäische Zulassungsbehörde EMA zu dem Schluss, dass die aufgrund der Effektivität von Ibrutinib, eine Therapie mit Ibrutinib eine angemessene Alternative zu den in der ersten Linie eingesetzten Chemo-Immuntherapien ist (2). Des Weiteren gebe es keinen Hinweis auf eine schlechter Tolerabilität von Ibrutinib als Einzelsubstanz bei jungen fitten Patienten im Vergleich zu den weniger fitten Patienten der RESONATE-2-Studie. Ibrutinib stelle somit unabhängig vom Fitness-Status und der Zytogenetik eine Behandlungsalternative dar. Dies führte zur der breiten Zulassung von Ibrutinib auch für die Patienten, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind.</p> <p>Die der EMA vorgelegten Ergebnisse zur Effektivität von FCR, die zur Zulassung von Ibrutinib bei FCR-geeigneten Patienten führte, stammen aus der CLL8-Studie (3).</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>Diese Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass FCR in Abhängigkeit vom IGHV-Mutationsstatus eine unterschiedliche Wirksamkeit aufweist. In diese Phase III-Studie wurde ein Vergleich von FCR mit FC vorgenommen. Aus der Analyse zum Einfluss des IGHV Mutationsstatus auf das Überleben ging hervor, dass die Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen.</p> <p>Im Gegensatz dazu, profitierten in der Resonate-2-Studie die Patienten die mit Ibrutinib behandelt wurden und einen unmutierten IGHV-Status aufwiesen im gleichen Maße von einer Therapie mit Ibrutinib (kein Hinweis auf Interaktion). Der Mutationsstatus hatte bei mit Ibrutinib behandelten Patienten keinen Einfluss auf das Überleben.</p> <p>Insbesondere bei Patienten ohne IGHV-Mutation, also Patienten mit einem schlechten Risiko, erscheint es hinreichend plausibel, dass Ibrutinib einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie mit FCR bietet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Ibrutinib-Therapie ist in der Erstlinienbehandlung von CLL hinsichtlich der Wirksamkeit zum Gesamtüberleben insbesondere bei Vorliegen eines unmutierten IGHV-Status einer FCR-Therapie überlegen. Direkt oder indirekt vergleichende Daten sind für diese Population nicht verfügbar.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, vorgelegt. Für adjustierte indirekte Vergleiche geeignete Studien konnten ebenso wenig identifiziert werden.</p> <p>Da in RESONATE-2 nur Patienten, für die FCR explizit nicht geeignet war, untersucht wurden, kann diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Population nicht herangezogen werden. Nachweise, die einen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber FCR belegen, liegen somit nicht vor.</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)
IQWiG, S. 12, Z. 14 bis Z. 24	<p><u>Population 1b:</u> <u>G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht patientenindividuelle Therapie</u></p> <p>Im IQWiG Bericht Abschnitt 2.4.1 „Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)“ wird angemerkt, dass die Kriterien zur zVT in den indirekten Vergleichen nicht erfüllt wurden:</p> <p><i>„Für alle 3 indirekten Vergleiche kann zudem nicht davon ausgegangen werden, dass das Kriterium des G-BA „Auswahl der Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes“ erfüllt wurde. [...] Da alle indirekten Vergleiche mit derselben Ibrutinib-Studie durchgeführt wurden, jedoch unterschiedliche Chemo-Immuntherapien zum Vergleich herangezogen wurden, lässt sich zudem für keinen der 3 indirekten Vergleiche ableiten, dass die Chemo-Immuntherapie für die Patienten individuell nach Maßgabe des Arztes gewählt wurde.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Teilpopulation 1b, Patienten, die nicht für eine Therapie mit FCR, aber eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet sind, wurde im Beratungsgespräch am 25.11.2015 vom G-BA folgende zVT festgelegt: „Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.“</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>Eine patientenindividuelle Auswahl der Therapie, wie vom IQWiG angemerkt, war nicht Bestandteil der vom G-BA genannten zVT. Daher wurde mit den im indirekten Vergleich verwendeten, in Deutschland im Anwendungsbiet zugelassenen Chemo-Immuntherapien nach Ansicht von Janssen die vom G-BA genannten Kriterien zur zVT erfüllt.</p> <p>Für alle drei indirekten Vergleiche wurde die Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie herangezogen. Es ist davon auszugehen, dass die Studienteilnehmer der Studie RESONATE-2, die generell für eine Chemo-Immuntherapie geeignet waren, für jede der drei Chemo-Immuntherapien, die in den Studien CLL11 und COMPLEMENT 1 eingesetzt wurden, gleichermaßen geeignet waren. Es gibt keine objektivierbaren Kriterien, die eine Zuteilung der RESONATE-2-Studienpopulation auf die unterschiedlichen Therapieregime erlauben würden. Bei vorbehandelten Patienten geschieht dies in der Regel anhand der Vortherapie, was bei nicht-vorbehandelten Patienten nicht möglich ist. Die Gleichwertigkeit der Therapien zeigt sich auch dadurch, dass in der CLL11-Studie die Patienten sowohl für Rituximab als auch Obinutuzumab in Frage gekommen sind, da die Patienten nicht patientenindividuell sondern randomisiert in diese beiden Therapiearme eingeschlossen wurden. Von daher sieht Janssen es als grundsätzlich möglich an, für alle drei Vergleiche die RESONATE-2-Studienpopulation heranzuziehen.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit CLL, die zwar für eine Therapie mit FCR nicht geeignet sind, für die aber eine Therapie mit einer anderweitigen Kombination aus Anti-CD20-Antikörper und Zytostatikum infrage kommt, hat der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche auf Grundlage der Studien RESONATE-2, CLL11 und COMPLEMENT-1 vorgelegt. Als Brückenkompator dient das in allen</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sämtliche in den indirekten Vergleichen verwendeten Chemo-Immuntherapien entsprechen der zVT „Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit CLL11 und COMPLEMENT-1 sind zumindest nicht aus diesem Grund für die Bewertung des Zusatznutzens nicht zu berücksichtigen.</p>	<p>Studien untersuchte Chlorambucil.</p> <p>Die für einen adjustierten indirekten Vergleich notwendige hinreichende Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika und der Behandlung ist für beide vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche nicht gegeben. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Therapie mit FCR infrage gekommen wären.</p>
<p>IQWiG, S. 15, Z. 19</p>	<p><u>Unterschiede in der Chlorambucil-Dosierung sowie Komorbiditäten zwischen RESONATE-2 und CLL11: Verzerrungspotenzial</u></p> <p>In Abschnitt 2.4.1.1 „Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ findet sich folgende Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Die Patienten der CLL11-Studien waren demnach im Vergleich zu den Patienten in der RESONATE-2-Studie bezüglich der Chlorambucil-Therapie unterdosiert. Der pU verweist darauf, dass die unterschiedlichen Chlorambucil-Dosierungsregimes die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zuungunsten von Ibrutinib verzerren könnten. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, denn die Verzerrungsrichtung ist für die verschiedenen patientenrelevanten Endpunkte unterschiedlich. Während Endpunkte zum Nutzen (z. B. Gesamtmortalität) potenziell zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind, sind End-</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><i>punkte zum Schaden potenziell zugunsten von Ibrutinib verzerrt.“</i></p> <p><i>„Bei der SUE-Gesamtrate zeigt sich dem gegenüber ein umgekehrtes Bild: Der Anteil der Patienten mit SUE im Chlorambucil-Arm der CLL11-Studie ist deutlich höher als im Chlorambucil-Arm der RESONATE-2-Studie (38 % vs. 25 %, siehe Tabelle 15 in Anhang C). Dies ist potenziell durch häufigere und / oder stärkere Komorbiditäten der Patienten in der CLL11-Studie (gemessen am CIRS-Score zu Studienbeginn) bedingt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen (UE) aufgrund der geringeren Chlorambucil-Dosierung in der CLL11-Studie potenziell zu Gunsten von Ibrutinib und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) aufgrund der erhöhten Komorbidität der in die CLL11-Studie eingeschlossenen Patienten potenziell zu Ungunsten von Ibrutinib verzerrt sind. Aus den vorgelegten Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad ≥ 3 und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) geht hervor, dass die unterschiedliche Effektrichtung in beiden Endpunkten medizinisch wenig plausibel ist und sich nur über die jeweils unterschiedliche Verzerrung erklären lässt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit der CLL11 sind aufgrund der Verzerrungen nicht anzuerkennen.</p>	Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.
IQWiG, S. 21 Z. 13 bis Z. 17	<p><u>Unterschiede in den Studienpopulationen von RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Das IQWiG trifft hierzu in Abschnitt 2.4.1.2 „Indirekter Vergleich der Studien Resonate-2 und COMPLEMENT-1 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ folgende Aussage:</p> <p><i>„Bezüglich genetischer prognostischer Marker zeigt die RESONATE-2-Studie eine günstigere Konstellation als die COMPLEMENT-1-Studie. 6 % der Patienten der COMPLEMENT-1-Studie zeigen eine 17p-Deletion, während Patienten mit einer solchen Deletion von der RESONATE-2-Studie ausgeschlossen wurden. Zusätzlich zeigen deutlich mehr Patienten in der COMPLEMENT-1-Studie nicht mutierte IgHV“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Neben der Basisdiagnostik spielen bei CLL bestimmte genetische Marker bei der Prognose und Therapieentscheidung eine Rolle. Von besonderer Bedeutung sind zum einen erworbene, genomische Aberrationen und zum anderen der Mutationsstatus der variablen Anteile der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV). Somatische Mutationen in der IGHV-Region werden zur Differenzierung</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> rung von Prognosegruppen genutzt. Die hypermutierte Form der B-CLL ist mit einer günstigeren Prognose verbunden, wohingegen die unmutierte Form mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Studienpopulation der RESONATE-2 aufgrund des geringeren Anteils Patienten (44 %) mit nicht mutierter variabler Region der schweren Immunglobulinkette (IGHV) eine günstigere Konstellation aufweist als Patienten in der COMPLEMENT.</p> <p>In der Studie RESONATE-2 war jedoch lediglich für einen Teil der Studienteilnehmer (74 %) der IGHV-Mutationsstatus bekannt.</p> <p>Die Aussage, dass 43 % der Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arm und 45 % der Teilnehmer im Chlorambucil-Arm einen nicht mutierten IGHV-Status aufwiesen bezieht sich auf die Gesamtpopulation (Ibrutinib: n = 136, Chlorambucil: n = 132), in der jedoch für ein Drittel der Studienteilnehmer der IGHV-Status nicht bekannt war.</p> <p>Tabelle 1: IGHV-Status der Studienteilnehmer in RESONATE-2</p> <table border="1" data-bbox="277 1161 1158 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">IGHV-Status</th> <th colspan="2">Ibrutinib (n = 136)</th> <th colspan="2">Chlorambucil (n = 132)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht mutiert</td> <td>58</td> <td>43</td> <td>60</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>mutiert</td> <td>40</td> <td>29</td> <td>42</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table>	IGHV-Status	Ibrutinib (n = 136)		Chlorambucil (n = 132)		n	%	n	%	nicht mutiert	58	43	60	45	mutiert	40	29	42	32	
IGHV-Status	Ibrutinib (n = 136)		Chlorambucil (n = 132)																		
	n	%	n	%																	
nicht mutiert	58	43	60	45																	
mutiert	40	29	42	32																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="280 528 1153 624"> <tr> <td>unbekannt</td> <td>38</td> <td>28</td> <td>31</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Quelle: (4)</td> </tr> </table> <p>Bezogen auf die Studienteilnehmer, deren IGHV-Status bekannt war, zeigten im Ibrutinib-Arm 59 % der Teilnehmer und im Chlorambucil-Arm 59 % der Teilnehmer einen nicht mutierten IGHV-Status.</p> <p>Die Aussage, dass die RESONATE-2-Studie bezüglich prognostischer genetischer Marker eine günstigere Konstellation als die CLL11-Studie zeigt, kann anhand der Daten zum IGHV-Status nicht bestätigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ausgehend von den Studienteilnehmern der RESONATE-2-Studie, für die der IGHV-Status bekannt war, ist der Anteil von Studienteilnehmern mit prognostisch ungünstigen Markern zwischen den Studien RESONATE-2 und CLL11 vergleichbar. Die indirekten Vergleiche sind nicht aus diesem Grund abzulehnen.</p>	unbekannt	38	28	31	23	Quelle: (4)					<p>Insgesamt unterscheiden sich die Studienpopulationen so deutlich voneinander, dass die für einen indirekten Vergleich notwendige Ähnlichkeit nicht gegeben ist. Da Unterschiede hinsichtlich prognostisch relevanter Patientencharakteristika vorliegen, kann ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht ausgeschlossen werden.</p>
unbekannt	38	28	31	23								
Quelle: (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)
IQWiG, S. 16, Z. 8	<p><u>Histologie (SLL vs CLL) als Effektmodifikator in RESONATE-2</u></p> <p>Prüfung der Ähnlichkeit der Studien RESONATE-2 und CLL11</p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 2.4.1.1 „Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ an, dass, im Gegensatz zur CLL11-Studie, in der RESONATE-2-Studie Teilnehmer mit SLL eingeschlossen waren und wertet dies als bedeutenden Unterschied zwischen den Studienpopulationen:</p> <p><i>„Bei etwa 7 % der Patienten der RESONATE-2-Studie wurde eine SLL diagnostiziert. Die CLL11-Studie macht bezüglich der histologischen Diagnose der Patienten keine Angaben. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer SLL nicht in die CLL11-Studie eingeschlossen wurden. Obwohl CLL und SLL unterschiedliche Manifestationen derselben zugrunde liegenden Krankheit sind, ergab der histologische Unterschied (CLL vs. SLL) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben in der RESONATE-2-Studie. Patienten mit SLL profitieren nicht von einer Ibrutinib-Behandlung.“</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)
S.21 Z. 23 - Z. 25	<p>Prüfung der Ähnlichkeit der Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1</p> <p>„Wie bereits erwähnt sind etwa 7 % der Patienten der RESONATE-2-Studie mit einer SLL diagnostiziert worden. Patienten mit dieser Diagnose wurden von der COMPLEMENT-1- Studie ausgeschlossen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und die kleinzellige lymphozytisches Lymphom (SLL) gelten nach der aktuellen Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als dieselbe Erkrankung mit zwei unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen (5, 6). Dies wird auch durch die European Medicines Agency (EMA) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestätigt (2).</p> <p>In die Studie RESONATE-2 wurden insgesamt 20 Teilnehmer eingeschlossen, die gemäß histologischem Befund eine SLL aufwiesen. Davon wurden 13 in den Interventionsarm und sieben in den Kontrollarm randomisiert. Mit dieser Anzahl erreicht die Subgruppe der Teilnehmer mit SLL keine Stichprobengröße, die für das Aufdecken moderater Unterschiede nötig wäre.</p> <p>Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind daher nicht sicher interpretierbar und unterstützen die Aussage, dass Patienten mit SLL nicht von einer Ibrutinib-Behandlung profitieren, nicht.</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>Zudem kann der hier beobachtete Effekt auch alleine durch multiples Testen, also durch reinen Zufall, zustande gekommen sein. Auch die EMA kommt zu dem Schluss, dass es keine biologische Rationale für diesen Befund in der RESONATE-2 Studie gebe und es insbesondere im Licht der Wirksamkeit bei bulky disease wahrscheinlich ein Zufallsbefund handelt (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die genannten Limitationen bzgl. Fallzahl und multiplem Testen lassen keine Aussage bzgl. einer Effektmodifikation durch den histologischen Typ zu.</p>	Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.
IQWiG, S. 16, Z. 19	<p><u>Alter und Rai-Stadium sind keine Effektmodifikatoren in RESONATE-2</u></p> <p>In Abschnitt 2.4.1.1 „Indirekte Vergleiche der Studien Resonate-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ merkt das IQWiG an, dass in der RESONATE-2-Studie hinsichtlich Alter und Rai-Stadium relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verwendeten Therapien bestehen:</p> <p><i>„Die RESONATE-2-Studie zeigt hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), Histologischer Be-</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><i>fund (CLL vs. SLL), Rai-Krankheitsstadium (0 bis II vs. III bis IV) mindestens Hinweise auf Effektmodifikationen für patientenrelevante Endpunkte.[...] Das Vorliegen von Effektmodifikationen in der RESONATE-2-Studie ist ein Indiz dafür, dass die Unterschiede in den Patientencharakteristika potenziell Einfluss auf den Behandlungseffekt ausüben.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In die Studie RESONATE-2 wurden therapienaive Patienten ab 65 Jahren mit CLL eingeschlossen, die aufgrund des Alters oder von Komorbiditäten für eine FCR-Therapie nicht geeignet waren. Eine potenzielle Heterogenität des Effekts von Ibrutinib in unterschiedlichen Patientengruppen wurde anhand von Subgruppenanalysen a priori gebildeter Subgruppen untersucht. Dabei konnten bei der Subgruppenanalyse nach Alter in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS, p = 0,90), progressionsfreies Überleben (PFS, p = 0,65) und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Interaktionen beobachtet werden. Demzufolge stellt das Alter keinen Effektmodifikator dar.</p> <p>Im Fall des Rai-Krankheitsstadiums zeigte die Subgruppenanalyse ebenfalls keine Effektmodifikation in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben (OS, p = 0,50) und progressionsfreies Überleben (PFS, p = 0,66). Einzig bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, konnte ein Hinweis auf eine Modifikation des Effekts von Ibrutinib</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>durch das Rai-Krankheitsstadium ($p = 0,18$) festgestellt werden.</p> <p>In weiteren Subgruppenanalysen zur Morbidität und Lebensqualität finden sich vereinzelt Hinweise auf Effektmodifikation durch die oben genannten Patientencharakteristika. Da diese Hinweise jedoch nicht endpunktübergreifend zu beobachten sind, kann davon ausgegangen werden, dass für diese Endpunkte die Zugehörigkeit zu einer Subgruppe (Alter, Rai-Stadium) keine Relevanz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib hat.</p> <p>In Bezug auf den histologischen Befund (CLL vs. SLL) wird an anderer Stelle in dieser Stellungnahme bereits darauf hingewiesen, dass eine sichere Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib u. a. aufgrund der sehr geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit SLL-Histologie in der Studie RESONATE-2 nicht möglich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Alter und Rai-Krankheitsstadium finden sich keine oder nur vereinzelt Hinweise auf Effektmodifikationen für patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Subgruppenanalysen der RESONATE-2-Studie geben keinen Anlass zu dem Schluss, dass die Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika (Alter und Rai-Stadium) der Studien CLL11 und RESONATE-2 einen relevanten Einfluss auf den Behandlungseffekt haben.</p>	<p>In die Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 wurde ein relevanter Anteil an Patienten jünger als 65 Jahre eingeschlossen, wohingegen die Einschlusskriterien der Studie RESONATE-2 ein Mindestalter von 65 Jahren vorgaben. Etwa 20% der in CLL11 und 31% der in COMPLEMENT-1 untersuchten Patienten waren jünger als 65 Jahre. Dies führt insoweit zu Unsicherheiten, da insbesondere für Patienten mit CLL gezeigt wurde, dass ein höheres Alter mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung einhergeht. In Bezug auf die Studie RESONATE-2 unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen, dass das Alter der Patienten einen effektmodifizierend Einfluss haben kann.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG, S. 18, Z. 26- Z. 33 und Z. 35 bis Z. 38	<p><u>Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben des indirekten Vergleichs RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Das IQWiG macht in Abschnitt 2.4.1.1 „Indirekte Vergleiche der Studien Resonate-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ folgende Aussagen zur Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben:</p> <p><i>„Zusammengenommen sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei den unterschiedlichen Datenschnitten nicht konsistent. Die aussagekräftigsten Analysen zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der Unterschiede in den Patientenpopulationen und der Studiendesigns sind die Ergebnisse insgesamt potenziell hoch verzerrt. Ausmaß und Richtung der potenziellen Verzerrung im indirekten Vergleich, der zusätzliche Unsicherheit beinhaltet, können weder qualitativ noch quantitativ bestimmt werden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insgesamt nicht robust und daher abschließend nicht sicher interpretierbar.“</i></p> <p>Zu den Ergebnissen der unerwünschten Ereignisse des indirekten Vergleichs der Studien RESONATE-2 und CLL11 über den Brückenkomparator Chlorambucil macht das IQWiG in Abschnitt 2.4.1.1 folgende Anmerkung: <i>„Die Auswertungen des pU zu UE sind unvollständig und selektiv. Es liegen lediglich Ergebnisse zum jeweils 1. Datenschnitt der beiden Studien vor. Für die späteren</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><i>Datenschnitte werden vom pU keine Daten dargestellt. Der pU wertet zudem ohne weitere Begründung schwerwiegende UE (SUE) nicht aus.“</i></p> <p>Anmerkung: Janssen vertritt die Auffassung, dass sämtliche Endpunkte im indirekten Vergleich RESONATE-2-Studie vs CLL11 nicht robust und daher abschließend nicht sicher interpretierbar sind.</p> <p>Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den zweiten Datenschnitt wurden von der FDA nicht angefordert und konnten deshalb auch nicht im Dossier dargestellt werden. Diese Ergebnisse werden in der vorliegenden Stellungnahme nachgeliefert, da nunmehr ein weiterer Datenschnitt vorliegt. Die Ergebnisse sind ab Tabelle 8 dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom IQWiG angemerkte Unsicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben gilt auch für andere Endpunkte des indirekten Vergleichs und kann somit zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>	<p>In der Gesamtschau sind nicht alle Kriterien für einen adäquaten indirekten Vergleich erfüllt. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit CLL, für die eine nicht auf Fludarabin basierende Chemoimmuntherapie geeignet ist, berücksichtigt werden können.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><u>Neuer Datenschnitt RESONATE-2</u></p> <p>Für die RESONATE-2-Studie liegt ein aktueller Datenschnitt zum Zeitpunkt von 30 Monaten medianer <i>Follow-up</i>-Zeit vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, sowie Nebenwirkungen werden nachfolgend aktuelle Ergebnisse präsentiert.</p> <p><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum Gesamtüberleben (30 Monate medianes Follow-up)</p> <table border="1" data-bbox="277 880 1155 1129"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>OS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,46 (0,23; 0,92); 0,027</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (4)</p> <p>In der Gesamtpopulation wurde nach 30 Monaten medianer <i>Follow-up</i>-Zeit eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms gezeigt [HR (95 %-KI): 0,46 (0,23; 0,92); p = 0,027].</p>	Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	n. e.	0,46 (0,23; 0,92); 0,027	Chlorambucil	133	n. e.	Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert														
Gesamtpopulation																	
Ibrutinib	136	n. e.	0,46 (0,23; 0,92); 0,027														
Chlorambucil	133	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)
-----------------	--	---

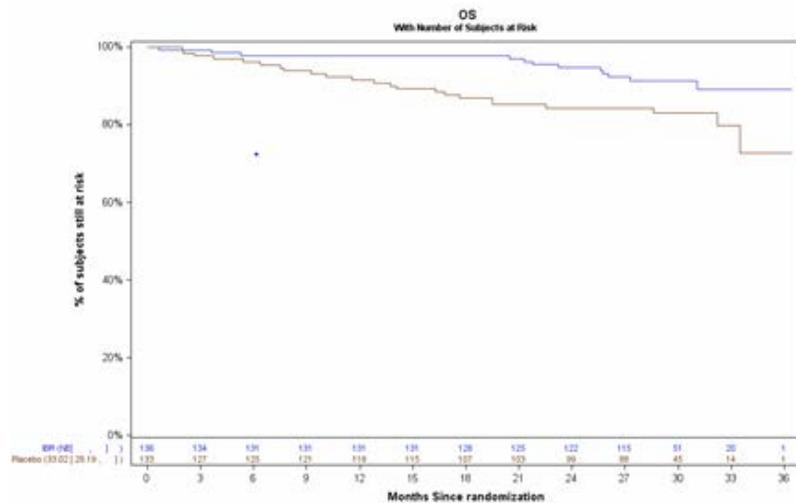


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, 30 Monate FU, Gesamtpopulation

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 3: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum progressionsfreien Überleben (Prüfarzt-erhoben, 30 Monate medianes *Follow-up*)

Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert
------------	--------------------------------	----------------------	----------------------

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="277 528 1155 754"> <tr> <th colspan="4">Gesamtpopulation</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,13 (0,078; 0,21); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>15,01</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Quelle: (4) PFS: Progressionsfreies Überleben</td> </tr> </table> <p>Für die Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie zeigte sich nach einem medianen <i>Follow-up</i> von 30 Monaten eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 87 % reduziert und statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,13 (0,078; 0,21); p < 0,0001] (Tabelle 31).</p>	Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	n. e.	0,13 (0,078; 0,21); < 0,0001	Chlorambucil	133	15,01	Quelle: (4) PFS: Progressionsfreies Überleben				
Gesamtpopulation																	
Ibrutinib	136	n. e.	0,13 (0,078; 0,21); < 0,0001														
Chlorambucil	133	15,01															
Quelle: (4) PFS: Progressionsfreies Überleben																	

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

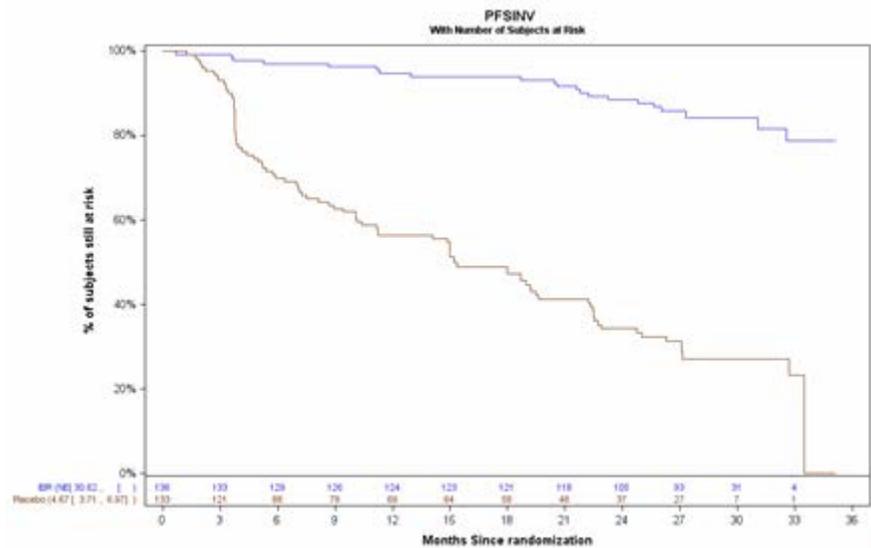


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für PFS, 30 Monate FU, Gesamtpopulation

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>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>Gesamtansprechen (ORR)</u></p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum Gesamtansprechen (Prüfarzt-erhoben, 30 Monate medianes <i>Follow-up</i>)</p> <table border="1" data-bbox="280 654 1160 957"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>ORR n (%)</th> <th>OR (95%-KI) p-Wert</th> <th>RR (95%-KI) p-Wert</th> <th>RD (95%-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>123 (90,4)</td> <td>22,89 (10,60; 49,41);</td> <td>2,53 (2,01; 3,19);</td> <td>0,54 (0,45; 0,64);</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>48 (36,1)</td> <td>< 0,0001</td> <td>< 0,0001</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (4) ORR: Gesamtansprechrage</p> <p>Nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> zeigten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms wesentlich häufiger ein Gesamtansprechen als Teilnehmer des Chlorambucil-Arms. Für die Gesamtpopulation konnte ein Gesamtansprechen bei 90,4 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms beobachtet werden, während dies für 36,1 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms der Fall war [OR (95 %-KI): 22,89 (10,60; 49,41); p < 0,0001] (Tabelle 32).</p>			Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	ORR n (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert	Gesamtpopulation						Ibrutinib	136	123 (90,4)	22,89 (10,60; 49,41);	2,53 (2,01; 3,19);	0,54 (0,45; 0,64);	Chlorambucil	133	48 (36,1)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	ORR n (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert																					
Gesamtpopulation																										
Ibrutinib	136	123 (90,4)	22,89 (10,60; 49,41);	2,53 (2,01; 3,19);	0,54 (0,45; 0,64);																					
Chlorambucil	133	48 (36,1)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>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>Nebenwirkungen</u></p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zu Nebenwirkungen (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>), Gesamtpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ibrutinib (n=135)</th> <th>Chlorambucil (n=132)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>135 (100)</td> <td>124 (93,9)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">n. b.</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,065 (1,019; 1,11); 0,0032</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,061 (0,020; 0,10); 0,0035</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>1,6</td> <td>2,1</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,25 (0,97; 1,62); 0,091</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches SUE</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>64 (47,4)</td> <td>33 (25,0)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,70 (1,61; 4,54); 0,0002</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,90 (1,34; 2,68); 0,0002</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,22 (0,11; 0,34); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>		Ibrutinib (n=135)	Chlorambucil (n=132)	Gesamtpopulation			Jegliches UE			UE n (%)	135 (100)	124 (93,9)	OR (95 %-KI); p-Wert	n. b.		RR (95 %-KI); p-Wert	1,065 (1,019; 1,11); 0,0032		RD (95 %-KI); p-Wert	0,061 (0,020; 0,10); 0,0035		Wochen, Median	1,6	2,1	HR (95 %-KI); p-Wert	1,25 (0,97; 1,62); 0,091		Jegliches SUE			UE n (%)	64 (47,4)	33 (25,0)	OR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,61; 4,54); 0,0002		RR (95 %-KI); p-Wert	1,90 (1,34; 2,68); 0,0002		RD (95 %-KI); p-Wert	0,22 (0,11; 0,34); < 0,0001		Wochen, Median	n. e.	n. e.	
	Ibrutinib (n=135)	Chlorambucil (n=132)																																													
Gesamtpopulation																																															
Jegliches UE																																															
UE n (%)	135 (100)	124 (93,9)																																													
OR (95 %-KI); p-Wert	n. b.																																														
RR (95 %-KI); p-Wert	1,065 (1,019; 1,11); 0,0032																																														
RD (95 %-KI); p-Wert	0,061 (0,020; 0,10); 0,0035																																														
Wochen, Median	1,6	2,1																																													
HR (95 %-KI); p-Wert	1,25 (0,97; 1,62); 0,091																																														
Jegliches SUE																																															
UE n (%)	64 (47,4)	33 (25,0)																																													
OR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,61; 4,54); 0,0002																																														
RR (95 %-KI); p-Wert	1,90 (1,34; 2,68); 0,0002																																														
RD (95 %-KI); p-Wert	0,22 (0,11; 0,34); < 0,0001																																														
Wochen, Median	n. e.	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> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,61 (1,056; 2,46); 0,027</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Therapieabbruch führten</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>22 (16,3)</td> <td>30 (22,7)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,66 (0,36; 1,22); 0,19</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,72 (0,44; 1,18); 0,22</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">-0,064 (-0,16; 0,031); 0,18</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,51 (0,29; 0,89); 0,018</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Tod führten</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>8 (5,9)</td> <td>4 (3,0)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,016 (0,59; 6,86); 0,26</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,96 (0,60; 6,34); 0,38</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,029 (-0,020; 0,078); 0,25</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,36 (0,40; 4,61); 0,62</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>95 (70,4)</td> <td>68 (51,5)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,24 (1,35; 3,70); 0,0017</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,37 (1,12; 1,67); 0,0017</td> </tr> </table>	HR (95 %-KI); p-Wert	1,61 (1,056; 2,46); 0,027		UE, die zum Therapieabbruch führten			UE n (%)	22 (16,3)	30 (22,7)	OR (95 %-KI); p-Wert	0,66 (0,36; 1,22); 0,19		RR (95 %-KI); p-Wert	0,72 (0,44; 1,18); 0,22		RD (95 %-KI); p-Wert	-0,064 (-0,16; 0,031); 0,18		Wochen, Median	n. e.	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	0,51 (0,29; 0,89); 0,018		UE, die zum Tod führten			UE n (%)	8 (5,9)	4 (3,0)	OR (95 %-KI); p-Wert	2,016 (0,59; 6,86); 0,26		RR (95 %-KI); p-Wert	1,96 (0,60; 6,34); 0,38		RD (95 %-KI); p-Wert	0,029 (-0,020; 0,078); 0,25		Wochen, Median	n. e.	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	1,36 (0,40; 4,61); 0,62		Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3			UE n (%)	95 (70,4)	68 (51,5)	OR (95 %-KI); p-Wert	2,24 (1,35; 3,70); 0,0017		RR (95 %-KI); p-Wert	1,37 (1,12; 1,67); 0,0017		
HR (95 %-KI); p-Wert	1,61 (1,056; 2,46); 0,027																																																										
UE, die zum Therapieabbruch führten																																																											
UE n (%)	22 (16,3)	30 (22,7)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	0,66 (0,36; 1,22); 0,19																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	0,72 (0,44; 1,18); 0,22																																																										
RD (95 %-KI); p-Wert	-0,064 (-0,16; 0,031); 0,18																																																										
Wochen, Median	n. e.	n. e.																																																									
HR (95 %-KI); p-Wert	0,51 (0,29; 0,89); 0,018																																																										
UE, die zum Tod führten																																																											
UE n (%)	8 (5,9)	4 (3,0)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	2,016 (0,59; 6,86); 0,26																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	1,96 (0,60; 6,34); 0,38																																																										
RD (95 %-KI); p-Wert	0,029 (-0,020; 0,078); 0,25																																																										
Wochen, Median	n. e.	n. e.																																																									
HR (95 %-KI); p-Wert	1,36 (0,40; 4,61); 0,62																																																										
Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3																																																											
UE n (%)	95 (70,4)	68 (51,5)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	2,24 (1,35; 3,70); 0,0017																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	1,37 (1,12; 1,67); 0,0017																																																										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="280 531 1153 707"> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,19 (0,074; 0,30); 0,0013</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>26,1</td> <td>28,4</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,22 (0,89; 1,67); 0,22</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </table> <p>Bei nahezu allen Teilnehmern beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 100 gegenüber 93,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (47,4 gegenüber 25 %) [OR (95 %-KI): 2,70 (1,61; 4,54); p = 0,0002] sowie ein unerwünschtes Ereignis vom CTC-Grad ≥ 3 [OR (95 %-KI): 2,24 (1,35; 3,70); p = 0,0017]. Zudem traten die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Interventionsarm früher aus als im Kontrollarm [HR (95 %-KI): 1,61 (1,056; 2,46); p = 0,027].</p> <p>Im Gegensatz dazu dauerte es im Ibrutinib-Arm länger als im Chlorambucil-Arm bis unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, auftraten [HR (95 %-KI): 0,51 (0,29; 0,89); p = 0,018].</p> <p>Der Anteil der Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in den Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.</p>	RD (95 %-KI); p-Wert	0,19 (0,074; 0,30); 0,0013		Wochen, Median	26,1	28,4	HR (95 %-KI); p-Wert	1,22 (0,89; 1,67); 0,22		Quelle: (4)			
RD (95 %-KI); p-Wert	0,19 (0,074; 0,30); 0,0013													
Wochen, Median	26,1	28,4												
HR (95 %-KI); p-Wert	1,22 (0,89; 1,67); 0,22													
Quelle: (4)														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>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>Ergebnisse des indirekten Vergleichs RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Für die Studie RESONATE-2 liegt ein neuer Datenschnitt nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> vor. Aus diesem Grund wurde der indirekte Vergleich zwischen einer Ibrutinib-Therapie und einer Obinutuzumab-Chlorambucil- bzw. einer Rituximab-Chlorambucil-Kombinationstherapie unter Einbeziehung der aktuellen Daten neu berechnet.</p> <p>Die Studienpopulation der RESONATE-2 wurde hierfür in dem Sinne angepasst, dass die Teilnehmer, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet waren („no go“-NEU-Population, s. u.) aus der Gesamtpopulation herausgerechnet wurden. In den indirekten Vergleich zwischen RESONATE-2 und CLL11 werden demnach nur die Teilnehmer einbezogen, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet waren, nach Kriterien für den Studieneinschluss in RESONATE-2 aber nicht für eine FCR-Therapie in Frage kamen („slow go“-Population).</p> <p>Die angepasste „slow go“-Population umfasst 107 Teilnehmer im Interventionsarm und 100 Teilnehmer im Kontroll-Arm. Unter Ausschluss der Teilnehmer mit SLL umfasst die „slow go“-Population insgesamt 195 Teilnehmer der Studie RESONATE-2. Davon sind 100 Teilnehmer mit Ibrutinib und 95 Teilnehmer mit Chlorambucil behandelt worden. Die Baseline-Charakteristika werden in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt.</p>	<p>In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer eine Population innerhalb der Studie RESONATE-2 nachträglich definiert, die für eine Chemoimmuntherapie nicht mehr geeignet ist (siehe auch Begründung zu Patientenpopulation 2). Diese Population, mit höherem Schweregrad der Erkrankung, mehr Komorbiditäten und schlechterem Gesundheitszustand wurde für die indirekten Vergleiche in der vorliegenden Population 1b aus der Gesamtpopulation entfernt. Eine vergleichbare Population wurde aus den Studien CLL11 und COMPLEMENT-1 für die indirekten Vergleiche jedoch nicht ausgenommen. Durch dieses einseitige Vorgehen ist die Vergleichbarkeit der Populationen noch weniger gegeben. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind daher auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</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>Der indirekte Vergleich von Ibrutinib mit Obinutuzumab + Chlorambucil bzw. mit Rituximab + Chlorambucil über den Brückenkomparator Chlorambucil wurde für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen</i> und <i>Nebenwirkungen</i> berechnet.</p> <p>Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der „slow go“-Population (minus SLL)</p> <table border="1" data-bbox="280 762 1151 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Baseline - Charakteristika</th> <th colspan="2">RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Chlorambucil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Anteil Teilnehmer</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>100</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>Median (Spanne)</td> <td>71 (65, 83)</td> <td>71 (65, 87)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht n (%)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>63 (63,0)</td> <td>58 (61,1)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>37 (37,0)</td> <td>37 (38,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ethnizität n (%)</td> </tr> <tr> <td>Weiß</td> <td>86 (86,0)</td> <td>90 (94,7)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>14 (14,0)</td> <td>5 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zeit seit Diagnose</td> </tr> <tr> <td>Monate (Spanne)</td> <td>18,1 (0,0; 24,71)</td> <td>7,16 (0,0; 11,27)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline - Charakteristika	RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)		Ibrutinib	Chlorambucil	Anteil Teilnehmer			n	100	95	Alter (Jahre)			Median (Spanne)	71 (65, 83)	71 (65, 87)	Geschlecht n (%)			Männlich	63 (63,0)	58 (61,1)	Weiblich	37 (37,0)	37 (38,9)	Ethnizität n (%)			Weiß	86 (86,0)	90 (94,7)	Andere	14 (14,0)	5 (5,3)	Fehlend	0 (0)	0 (0)	Zeit seit Diagnose			Monate (Spanne)	18,1 (0,0; 24,71)	7,16 (0,0; 11,27)	
Baseline - Charakteristika	RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)																																													
	Ibrutinib	Chlorambucil																																												
Anteil Teilnehmer																																														
n	100	95																																												
Alter (Jahre)																																														
Median (Spanne)	71 (65, 83)	71 (65, 87)																																												
Geschlecht n (%)																																														
Männlich	63 (63,0)	58 (61,1)																																												
Weiblich	37 (37,0)	37 (38,9)																																												
Ethnizität n (%)																																														
Weiß	86 (86,0)	90 (94,7)																																												
Andere	14 (14,0)	5 (5,3)																																												
Fehlend	0 (0)	0 (0)																																												
Zeit seit Diagnose																																														
Monate (Spanne)	18,1 (0,0; 24,71)	7,16 (0,0; 11,27)																																												

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="280 531 1151 563">Histologie bei Diagnose n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 563 528 608">CLL</td> <td data-bbox="528 563 871 608">100 (0)</td> <td data-bbox="871 563 1151 608">100 (0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 608 528 652">SLL</td> <td data-bbox="528 608 871 652">0 (0)</td> <td data-bbox="871 608 1151 652">0 (0)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 652 1151 691">Krankheitsstadium bei Screening n (%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 691 528 735">Rai 0-II:</td> <td data-bbox="528 691 871 735">59 (59,0)</td> <td data-bbox="871 691 1151 735">50 (52,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 735 528 780">Rai III-IV:</td> <td data-bbox="528 735 871 780">41 (41,0)</td> <td data-bbox="871 735 1151 780">45 (47,4)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 780 1151 818">ECOG PS n (%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 818 528 863">0-1</td> <td data-bbox="528 818 871 863">95 (95,0)</td> <td data-bbox="871 818 1151 863">88 (92,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 863 528 908">2</td> <td data-bbox="528 863 871 908">5 (5,0)</td> <td data-bbox="871 863 1151 908">7 (7,4)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 908 1151 946">Tumormasse n (%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 946 528 991">< 5 cm</td> <td data-bbox="528 946 871 991">60 (60,0)</td> <td data-bbox="871 946 1151 991">67 (70,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 991 528 1035">≥ 5 cm</td> <td data-bbox="528 991 871 1035">39 (39,0)</td> <td data-bbox="871 991 1151 1035">25 (26,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1035 528 1080">Fehlend</td> <td data-bbox="528 1035 871 1080">1 (1,0)</td> <td data-bbox="871 1035 1151 1080">3 (3,2)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 1080 1151 1118">Chromosomenanomalie n (%) del11q</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1118 528 1163">Nein</td> <td data-bbox="528 1118 871 1163">80 (80,0)</td> <td data-bbox="871 1118 1151 1163">71 (74,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1163 528 1208">Ja</td> <td data-bbox="528 1163 871 1208">15 (15,0)</td> <td data-bbox="871 1163 1151 1208">13 (13,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1208 528 1252">Fehlend</td> <td data-bbox="528 1208 871 1252">5 (5,0)</td> <td data-bbox="871 1208 1151 1252">11 (11,6)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 1252 1151 1291">Zytopenie zur Baseline n (%)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1291 528 1335">Nein</td> <td data-bbox="528 1291 871 1335">48 (48,0)</td> <td data-bbox="871 1291 1151 1335">46 (48,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1335 528 1380">Ja</td> <td data-bbox="528 1335 871 1380">52 (52,0)</td> <td data-bbox="871 1335 1151 1380">49 (51,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Histologie bei Diagnose n (%)			CLL	100 (0)	100 (0)	SLL	0 (0)	0 (0)	Krankheitsstadium bei Screening n (%)			Rai 0-II:	59 (59,0)	50 (52,6)	Rai III-IV:	41 (41,0)	45 (47,4)	ECOG PS n (%)			0-1	95 (95,0)	88 (92,6)	2	5 (5,0)	7 (7,4)	Tumormasse n (%)			< 5 cm	60 (60,0)	67 (70,5)	≥ 5 cm	39 (39,0)	25 (26,3)	Fehlend	1 (1,0)	3 (3,2)	Chromosomenanomalie n (%) del11q			Nein	80 (80,0)	71 (74,7)	Ja	15 (15,0)	13 (13,7)	Fehlend	5 (5,0)	11 (11,6)	Zytopenie zur Baseline n (%)			Nein	48 (48,0)	46 (48,4)	Ja	52 (52,0)	49 (51,6)	
Histologie bei Diagnose n (%)																																																														
CLL	100 (0)	100 (0)																																																												
SLL	0 (0)	0 (0)																																																												
Krankheitsstadium bei Screening n (%)																																																														
Rai 0-II:	59 (59,0)	50 (52,6)																																																												
Rai III-IV:	41 (41,0)	45 (47,4)																																																												
ECOG PS n (%)																																																														
0-1	95 (95,0)	88 (92,6)																																																												
2	5 (5,0)	7 (7,4)																																																												
Tumormasse n (%)																																																														
< 5 cm	60 (60,0)	67 (70,5)																																																												
≥ 5 cm	39 (39,0)	25 (26,3)																																																												
Fehlend	1 (1,0)	3 (3,2)																																																												
Chromosomenanomalie n (%) del11q																																																														
Nein	80 (80,0)	71 (74,7)																																																												
Ja	15 (15,0)	13 (13,7)																																																												
Fehlend	5 (5,0)	11 (11,6)																																																												
Zytopenie zur Baseline n (%)																																																														
Nein	48 (48,0)	46 (48,4)																																																												
Ja	52 (52,0)	49 (51,6)																																																												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																														
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">CIRS Score zur <i>Baseline</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 6</td> <td>59 (59,0)</td> <td>57 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>> 6</td> <td>29 (29,0)</td> <td>27 (28,4)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>12 (12,0)</td> <td>11 (11,6)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">IGVH Mutationsstatus</th> </tr> <tr> <td>unmutiert</td> <td>41 (41,0)</td> <td>37 (38,9)</td> </tr> <tr> <td>mutiert</td> <td>27 (27,0)</td> <td>33 (34,7)</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>32 (32,0)</td> <td>25 (26,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Mortalität (Gesamtüberleben) – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studienteilnehmer</th> <th>OS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">RESONATE-2 (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>)</th> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Gesamtpopulation</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,455 (0,226; 0,915); 0,0271</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table>	CIRS Score zur <i>Baseline</i>			≤ 6	59 (59,0)	57 (60,0)	> 6	29 (29,0)	27 (28,4)	Fehlend	12 (12,0)	11 (11,6)	IGVH Mutationsstatus			unmutiert	41 (41,0)	37 (38,9)	mutiert	27 (27,0)	33 (34,7)	unbekannt	32 (32,0)	25 (26,3)	Quelle: (4)			Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	RESONATE-2 (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>)				Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	n. e.	0,455 (0,226; 0,915); 0,0271	Chlorambucil	133	n. e.	
CIRS Score zur <i>Baseline</i>																																																
≤ 6	59 (59,0)	57 (60,0)																																														
> 6	29 (29,0)	27 (28,4)																																														
Fehlend	12 (12,0)	11 (11,6)																																														
IGVH Mutationsstatus																																																
unmutiert	41 (41,0)	37 (38,9)																																														
mutiert	27 (27,0)	33 (34,7)																																														
unbekannt	32 (32,0)	25 (26,3)																																														
Quelle: (4)																																																
Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert																																													
RESONATE-2 (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>)																																																
Gesamtpopulation																																																
Ibrutinib	136	n. e.	0,455 (0,226; 0,915); 0,0271																																													
Chlorambucil	133	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="4" data-bbox="280 528 1151 571">„slow go“-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 571 497 624">Ibrutinib</td> <td data-bbox="497 571 719 624">100</td> <td data-bbox="719 571 936 624">n. e.</td> <td data-bbox="936 571 1151 624" rowspan="2">0,317 (0,124; 0,811); 0,0165</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 624 497 676">Chlorambucil</td> <td data-bbox="497 624 719 676">95</td> <td data-bbox="719 624 936 676">n. e.</td> </tr> <tr> <th colspan="4" data-bbox="280 676 1151 719">CLL11 (10-37 Monate Follow-up)</th> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="280 719 1151 762">Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 762 497 839">Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="497 762 719 839">333</td> <td data-bbox="719 762 936 839">n. e.</td> <td data-bbox="936 762 1151 839" rowspan="2">0,41 (0,23; 0,74); 0,002</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 839 497 916">Chlorambucil</td> <td data-bbox="497 839 719 916">118</td> <td data-bbox="719 839 936 916">n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="280 916 1151 959">Therapiearm Rituximab + Chlorambucil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 959 497 1035">Rituximab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="497 959 719 1035">330</td> <td data-bbox="719 959 936 1035">n. e.</td> <td data-bbox="936 959 1151 1035" rowspan="2">0,66 (0,39; 1,11); 0,11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1035 497 1112">Chlorambucil</td> <td data-bbox="497 1035 719 1112">118</td> <td data-bbox="719 1035 936 1112">n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="280 1112 1151 1155">Quelle: (4, 7-9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="280 1155 1151 1396"> <p>RESONATE-2:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse nach einer medianen Dauer des <i>Follow-up</i> von 30 Monaten zeigte sich in der Gesamtpopulation ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,455 (0,226; 0,915); p = 0,0271].</p> </td> </tr> </tbody> </table>	„slow go“-Population				Ibrutinib	100	n. e.	0,317 (0,124; 0,811); 0,0165	Chlorambucil	95	n. e.	CLL11 (10-37 Monate Follow-up)				Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil				Obinutuzumab + Chlorambucil	333	n. e.	0,41 (0,23; 0,74); 0,002	Chlorambucil	118	n. e.	Therapiearm Rituximab + Chlorambucil				Rituximab + Chlorambucil	330	n. e.	0,66 (0,39; 1,11); 0,11	Chlorambucil	118	n. e.	Quelle: (4, 7-9)				<p>RESONATE-2:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse nach einer medianen Dauer des <i>Follow-up</i> von 30 Monaten zeigte sich in der Gesamtpopulation ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,455 (0,226; 0,915); p = 0,0271].</p>				
„slow go“-Population																																															
Ibrutinib	100	n. e.	0,317 (0,124; 0,811); 0,0165																																												
Chlorambucil	95	n. e.																																													
CLL11 (10-37 Monate Follow-up)																																															
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil																																															
Obinutuzumab + Chlorambucil	333	n. e.	0,41 (0,23; 0,74); 0,002																																												
Chlorambucil	118	n. e.																																													
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil																																															
Rituximab + Chlorambucil	330	n. e.	0,66 (0,39; 1,11); 0,11																																												
Chlorambucil	118	n. e.																																													
Quelle: (4, 7-9)																																															
<p>RESONATE-2:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse nach einer medianen Dauer des <i>Follow-up</i> von 30 Monaten zeigte sich in der Gesamtpopulation ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,455 (0,226; 0,915); p = 0,0271].</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>In der „slow go“-Population zeigte sich ebenfalls ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,317 (0,124; 0,811); p = 0,0165].</p> <p><u>CLL11:</u></p> <p>Nach einem <i>Follow-up</i> von 10-37 Monaten erreichten Teilnehmer des Obinutuzumab + Chlorambucil-Arms einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Teilnehmern des Chlorambucil-Monotherapie-Arms [HR (95 %-KI): 0,41 (0,23; 0,74); p = 0,002] (Tabelle 8).</p> <p>Auch Teilnehmer des Rituximab + Chlorambucil-Arms erreichten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern, die eine Chlorambucil-Monotherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,66 (0,39; 1,11); p = 0,11] (Tabelle 8).</p> <p><u>Ergebnisse zu den Effekten (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben</p> <table border="1" data-bbox="275 1177 1160 1383"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkompator</th> <th>HR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 (30 Monate FU) vs. CLL11 (21-48 Monate FU)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>1,11 (0,45; 2,76)</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	Brückenkompator	HR (95 %-KI)	RESONATE-2 (30 Monate FU) vs. CLL11 (21-48 Monate FU)			RESONATE-2 Gesamtpopulation			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,11 (0,45; 2,76)	
Indirekter Vergleich	Brückenkompator	HR (95 %-KI)												
RESONATE-2 (30 Monate FU) vs. CLL11 (21-48 Monate FU)														
RESONATE-2 Gesamtpopulation														
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,11 (0,45; 2,76)												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																					
	<table border="1"> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,69 (0,29; 1,65)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 „slow go“-Population</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,77 (0,26; 2,34)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,48 (0,16; 1,41)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4) FU: <i>Follow-up</i></td> </tr> </table> <p>Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die „slow go“-Population der RESONATE-2-Studie zeigte sich nach einem medianen <i>Follow-up</i> von 30 Monaten, dass eine Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer Obinutuzumab + Chlorambucil-Therapie einen ähnlichen Effekt auf das Gesamtüberleben hatte.</p> <p>Im Vergleich zu einer Rituximab + Chlorambucil-Therapie hatten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms beider RESONATE-2-Populationen einen Überlebensvorteil, der jedoch nicht statistisch signifikant war.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Tabelle 9: Ergebnisse für PFS (INV) aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studien-</th> <th>PFS (Monate,</th> <th>HR (95 %-KI);</th> </tr> </thead> </table>	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,69 (0,29; 1,65)	RESONATE-2 „slow go“-Population			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,77 (0,26; 2,34)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,48 (0,16; 1,41)	Quelle: (4) FU: <i>Follow-up</i>			Studienarm	Anzahl analys. Studien-	PFS (Monate,	HR (95 %-KI);		
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,69 (0,29; 1,65)																				
RESONATE-2 „slow go“-Population																						
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,77 (0,26; 2,34)																				
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,48 (0,16; 1,41)																				
Quelle: (4) FU: <i>Follow-up</i>																						
Studienarm	Anzahl analys. Studien-	PFS (Monate,	HR (95 %-KI);																			

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>			
		teilnehmer	Median)	p-Wert
	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)			
	RESONATE-2 Gesamtpopulation			
	Ibrutinib	136	n. e.	0,127 (0,078; 0,205); < 0,0001
	Chlorambucil	133	15,01	
	RESONATE-2 „slow go“-Population			
	Ibrutinib	100	n. e.	0,132 (0,073; 0,237); < 0,0001
	Chlorambucil	95	18,40	
	CLL11 (10-37 Monate Follow-up)			
	Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil			
	Obinutuzumab + Chlorambucil	238	k. A.	0,18 (0,13; 0,24); < 0,001
	Chlorambucil	118	k. A.	
	Therapiearm Rituximab + Chlorambucil			
	Rituximab + Chlorambucil	233	k. A.	0,44 (0,34; 0,57); < 0,001
	Chlorambucil	118	k. A.	
	Quelle: (4, 7-9)			

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)
	<div data-bbox="280 528 1155 564" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">INV: Prüfarzt (<i>Investigator</i>)</div> <p><u>RESONATE-2:</u></p> <p>Bezogen auf den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> (Prüfarzt-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie in der Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie nach einem medianen <i>Follow-up</i> von 30 Monaten [HR (95 %-KI): 0,127 (0,078; 0,205); $p < 0,0001$].</p> <p>In der „slow go“-Population war Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Chlorambucil um 87 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,132 (0,073; 0,237); $p < 0,0001$] (Tabelle 10).</p> <p><u>CLL11:</u></p> <p>Eine Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (Prüfarzt-erhoben) einer Monotherapie mit Chlorambucil überlegen [HR (95 %-KI): 0,18 (0,13; 0,24); $p < 0,001$] (Tabelle 10).</p> <p>Auch die Therapie mit Rituximab in Kombination mit Chlorambucil war gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil überlegen [HR (95 %-KI): 0,44 (0,34; 0,57); $p < 0,001$] (Tabelle 10).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p><u>Ergebnisse zu den Effekten (progressionsfreies Überleben)</u></p> <p>Tabelle 10: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für progressionsfreies Überleben (INV)</p> <table border="1" data-bbox="280 655 1153 1173"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkomparator</th> <th>HR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,71 (0,40; 1,25)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,29 (0,17; 0,50)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 „slow go“-Population</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,73 (0,38; 1,42)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,30 (0,16; 0,57)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der indirekte Vergleich ergab für den Endpunkt Prüfarzt-erhobenes <i>progressionsfreies Überleben</i> einen numerischen Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil. Dieser Vorteil betraf sowohl die Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie [HR (95 %-KI): 0,71 (0,40; 1,25)] als auch die „slow go“-Population [HR (95 %-KI): 0,73 (0,38; 1,42)]</p>	Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)	RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)			RESONATE-2 Gesamtpopulation			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,71 (0,40; 1,25)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,29 (0,17; 0,50)	RESONATE-2 „slow go“-Population			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,73 (0,38; 1,42)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,30 (0,16; 0,57)	(4)			
Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)																											
RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)																													
RESONATE-2 Gesamtpopulation																													
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,71 (0,40; 1,25)																											
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,29 (0,17; 0,50)																											
RESONATE-2 „slow go“-Population																													
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,73 (0,38; 1,42)																											
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,30 (0,16; 0,57)																											
(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)																																						
	<p>(Tabelle 11).</p> <p>Gegenüber der Rituximab + Chlorambucil-Kombinationstherapie zeigte eine Ibrutinib-Therapie in beiden RESONATE-2-Populationen einen statistisch signifikanten Vorteil [HR (95 %-KI: 0,29 (0,17; 0,50) bzw. 0,30 (0,16; 0,57)] (Tabelle 11).</p> <p><u>Gesamtansprechen – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse für Gesamtansprechen (INV) aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1" data-bbox="277 858 1160 1380"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studienteilnehmer</th> <th>Ansprechen n (%)</th> <th>OR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>123 (90,4)</td> <td rowspan="2">22,89 (10,6; 49,41); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>48 (36,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 „slow go“-Population</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>100</td> <td>90 (90,0)</td> <td rowspan="2">24,49 (9,53; 92,96); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>95</td> <td>35 (36,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">CLL11 (10-37 Monate Follow-up)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)				RESONATE-2 Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	123 (90,4)	22,89 (10,6; 49,41); < 0,0001	Chlorambucil	133	48 (36,1)	RESONATE-2 „slow go“-Population				Ibrutinib	100	90 (90,0)	24,49 (9,53; 92,96); < 0,0001	Chlorambucil	95	35 (36,8)	CLL11 (10-37 Monate Follow-up)				Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil				
Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert																																					
RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)																																								
RESONATE-2 Gesamtpopulation																																								
Ibrutinib	136	123 (90,4)	22,89 (10,6; 49,41); < 0,0001																																					
Chlorambucil	133	48 (36,1)																																						
RESONATE-2 „slow go“-Population																																								
Ibrutinib	100	90 (90,0)	24,49 (9,53; 92,96); < 0,0001																																					
Chlorambucil	95	35 (36,8)																																						
CLL11 (10-37 Monate Follow-up)																																								
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil																																								

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)
	Obinutuzumab + Chlorambucil	238	184 (77,3)	7,07 (4,33; 11,55); k. A.	
Chlorambucil	118	37 (31,4)			
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil					
Rituximab + Chlorambucil	233	154 (65,9)	4,44 (2,76; 7,15); k. A.		
Chlorambucil	118	35 (30,0)			
Quelle: (4, 7-9) INV: Prüfarzt (<i>Investigator</i>)					
<p><u>RESONATE-2:</u> Bezogen auf den Endpunkt <i>Gesamtansprechen</i> (IRC-erhoben) zeigte sich für die Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> eine deutliche Überlegenheit von der Ibrutinib-Therapie gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil [OR (95 %-KI): 22,89 (10,60; 49,41); p < 0,0001]. Dies war auch für die „slow go“-Population zu beobachten [OR (95 %-KI): 24,49 (9,53; 92,96); p < 0,0001] (Tabelle 12).</p> <p><u>CLL11:</u> Für den Endpunkt <i>Gesamtansprechen</i> war ein deutlicher Vorteil der</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>Therapie mit Obinutuzumab + Chlorambucil gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil erkennen [OR (95 %-KI): 7,07 (4,33; 11,55)].</p> <p>Auch für die Rituximab + Chlorambucil-Kombinationstherapie zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil hinsichtlich des Gesamtansprechens [OR (95 %-KI): 4,44 (2,76; 7,15)] (Tabelle 12).</p> <p><u>Ergebnisse zu den Effekten (Gesamtansprechen)</u></p> <p>Tabelle 12: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtansprechen</p> <table border="1" data-bbox="277 927 1155 1396"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkomparator</th> <th>OR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>3,24 (1,30; 8,06)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>5,16 (2,09; 12,74)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">REASON-2 „slow go“-Population</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>3,46 (1,20; 10,04)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>5,52 (1,92; 15,88)</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)	RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)			RESONATE-2 Gesamtpopulation			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,24 (1,30; 8,06)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	5,16 (2,09; 12,74)	REASON-2 „slow go“-Population			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,46 (1,20; 10,04)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	5,52 (1,92; 15,88)	
Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)																								
RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)																										
RESONATE-2 Gesamtpopulation																										
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,24 (1,30; 8,06)																								
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	5,16 (2,09; 12,74)																								
REASON-2 „slow go“-Population																										
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,46 (1,20; 10,04)																								
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	5,52 (1,92; 15,88)																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>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: (4)</p> <p>Für den Endpunkt <i>Gesamtansprechen</i> (Prüfarzt-erhoben) ergab der indirekte Vergleich zwischen der Gesamtpopulation der Studie RESONATE-2 und der CLL11 einen Vorteil bezogen auf das Gesamtansprechen für Studienteilnehmer, die eine Ibrutinib-Therapie erhielten gegenüber Studienteilnehmern, die sich einer Therapie mit Obinutzumab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 3,24 (1,30; 8,06)] oder Rituximab + Chlorambucil [OR (95 %-KI): 5,16 (2,09; 12,74)] unterzogen. Dies trifft sowohl auf die Gesamtpopulation der RESONATE-2 als auch auf die „slow go“-Population zu (Tabelle 6).</p> <p><u>Nebenwirkungen – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. CLL11</u></p> <p>Tabelle 13: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1" data-bbox="280 1038 1151 1372"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studienteilnehmer</th> <th>UE n (%)</th> <th>OR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>135</td> <td>95 (70,4)</td> <td rowspan="2">2,235 (1,352; 3,696); 0,0017</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>132</td> <td>68 (51,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)				RESONATE-2 Gesamtpopulation				Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				Ibrutinib	135	95 (70,4)	2,235 (1,352; 3,696); 0,0017	Chlorambucil	132	68 (51,5)	
Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert																						
RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)																									
RESONATE-2 Gesamtpopulation																									
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																									
Ibrutinib	135	95 (70,4)	2,235 (1,352; 3,696); 0,0017																						
Chlorambucil	132	68 (51,5)																							

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="4">Jegliches SUE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>135</td> <td>64 (47,4)</td> <td rowspan="2">2,704 (1,609; 4,544); 0,0002</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>132</td> <td>33 (25,0)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">UE, die zum Therapieabbruch führten</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>135</td> <td>22 (16,3)</td> <td rowspan="2">0,662 (0,359; 1,221); 0,1863</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>132</td> <td>30 (22,7)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">„slow go“-Population</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>99</td> <td>99 (100,0)</td> <td rowspan="2">2,082 (1,166; 3,716); 0,0132</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>94</td> <td>88 (93,6)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Jegliches SUE</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>99</td> <td>39 (39,4)</td> <td rowspan="2">2,566 (1,346; 4,890); 0,042</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>94</td> <td>19 (20,2)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">UE, die zum Therapieabbruch führten</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>99</td> <td>15 (15,2)</td> <td rowspan="2">0,661 (0,316; 1,383); 0,2716</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>94</td> <td>20 (21,3)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">CLL11, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</th> </tr> <tr> <td colspan="4">Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil</td> </tr> </tbody> </table>	Jegliches SUE				Ibrutinib	135	64 (47,4)	2,704 (1,609; 4,544); 0,0002	Chlorambucil	132	33 (25,0)	UE, die zum Therapieabbruch führten				Ibrutinib	135	22 (16,3)	0,662 (0,359; 1,221); 0,1863	Chlorambucil	132	30 (22,7)	„slow go“-Population				Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				Ibrutinib	99	99 (100,0)	2,082 (1,166; 3,716); 0,0132	Chlorambucil	94	88 (93,6)	Jegliches SUE				Ibrutinib	99	39 (39,4)	2,566 (1,346; 4,890); 0,042	Chlorambucil	94	19 (20,2)	UE, die zum Therapieabbruch führten				Ibrutinib	99	15 (15,2)	0,661 (0,316; 1,383); 0,2716	Chlorambucil	94	20 (21,3)	CLL11, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil				
Jegliches SUE																																																																					
Ibrutinib	135	64 (47,4)	2,704 (1,609; 4,544); 0,0002																																																																		
Chlorambucil	132	33 (25,0)																																																																			
UE, die zum Therapieabbruch führten																																																																					
Ibrutinib	135	22 (16,3)	0,662 (0,359; 1,221); 0,1863																																																																		
Chlorambucil	132	30 (22,7)																																																																			
„slow go“-Population																																																																					
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																																																																					
Ibrutinib	99	99 (100,0)	2,082 (1,166; 3,716); 0,0132																																																																		
Chlorambucil	94	88 (93,6)																																																																			
Jegliches SUE																																																																					
Ibrutinib	99	39 (39,4)	2,566 (1,346; 4,890); 0,042																																																																		
Chlorambucil	94	19 (20,2)																																																																			
UE, die zum Therapieabbruch führten																																																																					
Ibrutinib	99	15 (15,2)	0,661 (0,316; 1,383); 0,2716																																																																		
Chlorambucil	94	20 (21,3)																																																																			
CLL11, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																																																																					
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil																																																																					

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)
	Obinutuzumab + Chlorambucil	241	175 (73)	2,65 (1,67; 4,2)	
Chlorambucil	116	58 (50)			
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil					
Rituximab + Chlorambucil	225	125 (56)	1,25 (0,8; 1,96)		
Chlorambucil	116	58 (50)			
CLL11, jegliches SUE					
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil					
Obinutuzumab + Chlorambucil	241	99 (41)	1,14 (0,72; 1,8)		
Chlorambucil	116	44 (38)			
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil					
Rituximab + Chlorambucil	225	76 (34)	0,83 (0,52; 1,33)		
Chlorambucil	116	44 (38)			
CLL11, UE, die zum Therapieabbruch führten					
Therapiearm Obinutuzumab + Chlorambucil					

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)
	Obinutuzumab + Chlorambucil	241	33 (13,7)	0,99 (0,52; 1,89)	
Chlorambucil	116	16 (13,8)			
Therapiearm Rituximab + Chlorambucil					
Rituximab + Chlorambucil	225	16 (7,1)	0,48 (0,23; 1,0)24		
Chlorambucil	116	16 (13,8)			
Quelle: (4, 7-9)					
<p><u>RESONATE-2:</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 trat in der RESONATE-2-Gesamtpopulation zum Datenschnitt nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger auf als bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms [OR (95 %-KI): 2,235 (1,352; 3,696); $p = 0,0017$]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die „Slow go“-Population [OR (95 %-KI): 2,063 (1,18; 3,62); $p = 0,011$] (Tabelle 14).</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat in der RESONATE-2-Gesamtpopulation im Ibrutinib-Arm ungefähr doppelt so häufig auf, wie im Chlorambucil-Arm [OR (95 %-KI): 2,704 (1,609; 4,544); $p = 0,0002$]. Auch hier waren die Ergebnisse für die „Slow go“-Population vergleichbar [OR (95 %-KI): 2,59 (1,39; 4,85);</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>p = 0,0029] (Tabelle 14).</p> <p>Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, traten dagegen häufiger bei Studienteilnehmern des ChlorambucilArms auf [OR (95 %-KI): 0,662 (0,359; 1,221); p = 0,1863 (Gesamtpopulation) bzw. 0,75 (0,37; 1,54); 0,44 („Slow go“-Population)] (Tabelle 14).</p> <p><u>CLL11:</u></p> <p>Der Anteil an Studienteilnehmern mit jeglichem unerwünschten Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 war im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm mit 73 % höher als im Chlorambucil-Arm (50 %) [OR (95 %-KI): 2,56 (1,67; 4,2)] (Tabelle 14).</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm geringfügig häufiger auf als im Chlorambucil-Arm [OR (95 %-KI): 1,14 (0,72; 1,8)].</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund von UE fand in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig statt [OR (95 %-KI): 0,99 (0,52; 1,89)].</p> <p>Zwischen den Therapiearmen Rituximab + Chlorambucil und Chlorambucil Monotherapie bestand kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE CTC-Grad ≥ 3 (Tabelle 14).</p> <p>Bezogen auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren ähnliche Ergebnisse zwischen den Therapiearmen Rituximab + Chlorambucil und Chlorambucil zu beobachten [OR (95 %-KI): 0,83 (0,52; 1,33)].</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>Ein Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen war im Chlorambucil-Arm häufiger zu beobachten als im Rituximab + Chlorambucil-Arm [OR (95 %-KI): 0,48 (0,23; 1,00)].</p> <p><u>Ergebnisse zu den Effekten (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Tabelle 14: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Nebenwirkungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkomparator</th> <th>OR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td colspan="3">jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,84 (0,43; 1,67)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>1,79 (0,91; 3,51)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">jegliches SUE</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>2,37 (1,19; 4,74)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>3,26 (1,62; 6,56)</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)	RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)			RESONATE-2 Gesamtpopulation			jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,84 (0,43; 1,67)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,79 (0,91; 3,51)	jegliches SUE			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	2,37 (1,19; 4,74)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,26 (1,62; 6,56)	
Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	OR (95 %-KI)																											
RESONATE-2 (30 Monate <i>Follow-up</i>) vs. CLL11 (10-37 Monate <i>Follow-up</i>)																													
RESONATE-2 Gesamtpopulation																													
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																													
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,84 (0,43; 1,67)																											
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,79 (0,91; 3,51)																											
jegliches SUE																													
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	2,37 (1,19; 4,74)																											
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,26 (1,62; 6,56)																											

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="280 531 1151 568">UE, die zum Therapieabbruch führten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 568 663 644">Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 568 938 644">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 568 1151 644">0,67 (0,27; 1,63)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 644 663 721">Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 644 938 721">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 644 1151 721">1,38 (0,53; 3,59)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 721 1151 758">RESONATE-2 „Slow go“-Population</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 758 1151 810">jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 810 663 887">Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 810 938 887">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 810 1151 887">0,79 (0,37; 1,65)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 887 663 963">Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 887 938 963">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 887 1151 963">1,67 (0,80; 3,47)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 963 1151 1000">jegliches SUE</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1000 663 1077">Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 1000 938 1077">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 1000 1151 1077">2,25 (1,02; 4,97)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1077 663 1153">Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 1077 938 1153">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 1077 1151 1153">3,09 (1,39; 6,87)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 1153 1151 1190">UE, die zum Therapieabbruch führten</th> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1190 663 1267">Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 1190 938 1267">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 1190 1151 1267">0,67 (0,25; 1,78)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1267 663 1343">Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil</td> <td data-bbox="663 1267 938 1343">Chlorambucil</td> <td data-bbox="938 1267 1151 1343">1,38 (0,49; 3,90)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 1343 1151 1377">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table>	UE, die zum Therapieabbruch führten			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,27; 1,63)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,38 (0,53; 3,59)	RESONATE-2 „Slow go“-Population			jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,79 (0,37; 1,65)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,67 (0,80; 3,47)	jegliches SUE			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	2,25 (1,02; 4,97)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,09 (1,39; 6,87)	UE, die zum Therapieabbruch führten			Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,25; 1,78)	Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,38 (0,49; 3,90)	Quelle: (4)			
UE, die zum Therapieabbruch führten																																												
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,27; 1,63)																																										
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,38 (0,53; 3,59)																																										
RESONATE-2 „Slow go“-Population																																												
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																																												
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,79 (0,37; 1,65)																																										
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,67 (0,80; 3,47)																																										
jegliches SUE																																												
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	2,25 (1,02; 4,97)																																										
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	3,09 (1,39; 6,87)																																										
UE, die zum Therapieabbruch führten																																												
Ibrutinib vs. Obinutuzumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,67 (0,25; 1,78)																																										
Ibrutinib vs. Rituximab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,38 (0,49; 3,90)																																										
Quelle: (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)
	<p>Bei Studienteilnehmern der RESONATE-2-Gesamtpopulation unter Ibrutinib-Therapie traten seltener unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf als bei Teilnehmern der CLL11-Studie, die Obinutuzumab + Chlorambucil erhielten [OR (95 %-KI): 0,84 (0,43; 1,67)]. Bei Teilnehmern der RESONATE-2-„slow go“-Population war das Ergebnis vergleichbar [OR (95 %-KI): 0,79 (0,37; 1,65)] (Tabelle 15).</p> <p>Im Ibrutinib-Arm der RESONATE-2-Studie traten häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, als im Obinutuzumab + Chlorambucil-Arm der Studie CLL11. In der Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie war dieser Effekt statistisch signifikant [OR (95 %-KI): 2,37 (1,19; 4,74)], in der „slow go“-Population dagegen nicht [OR (95 %-KI): 2,25 (1,02; 4,97)] (Tabelle 15).</p> <p>Es bestand für Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhielten, eine geringere Chance, die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen als für Teilnehmer, die in der Studie CLL11 eine Obinutuzumab + Chlorambucil-Therapie erhielten [OR (95 %-KI): 0,67 (0,27; 1,63) (RESONATE-2-Gesamtpopulation) bzw. 0,67 (0,25; 1,789) („slow go“-Population)] (Tabelle 15).</p> <p>Im Vergleich zu einer Rituximab + Chlorambucil-Therapie traten bei Studienteilnehmern der RESONATE-2-Gesamtpopulation unter Ibrutinib-Therapie häufiger unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 auf [OR (95 %-KI): 1,79 (0,91; 3,51)]. Bei Teilneh-</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>mern der RESONATE-2-„slow go“-Population war das Ergebnis vergleichbar [OR (95 %-KI): 1,67 (0,80; 3,47)] (Tabelle 15).</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Ibrutinib-Therapie häufiger auf, als unter einer Rituximab-Chlorambucil-Therapie [OR (95 %-KI): 3,26 (1,62; 6,56) (RESONATE-2-Gesamtpopulation) bzw. 3,09 (1,39; 6,87) („slow go“-Population)] (Tabelle 15).</p> <p>Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Rituximab + Chlorambucil seltener auf, als unter Ibrutinib-Therapie [OR (95 %-KI): 1,38 (0,53; 3,59) (RESONATE-2-Gesamtpopulation) bzw. 1,38 (0,49; 3,90) („slow go“-Population)] (Tabelle 15).</p> <p>Die Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gegenüber Rituximab/Chlorambucil und Obinutuzumab/ Chlorambucil der CLL11-Studie lassen sich durch die fehlende Adjustierung der Expositionszeit von Ibrutinib und durch die höhere Morbidität in der CLL11 erklären. Da es sich bei Ibrutinib um eine Dauertherapie handelt, nehmen unerwünschte Ereignisse (UE) mit der Dauer der Therapie zu. Da die CLL11-Studie keine Zeitadjustierung für die UEs in Form von Time-to-first-Event Analysen vorliegen, können hier nur Vergleiche der relativen Häufigkeit berichtet werden, was zum Nachteil von Ibrutinib ist. Das IQWiG hat zudem darauf verwiesen, dass die Ergebnisse bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund der</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>höheren Komorbiditäten in der CLL11-Studie zuungunsten von Ibrutinib verzerrt sind. Beide Verzerrungen zusammen erklärt das schlechtere Abschneiden von Ibrutinib.</p> <p>Bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad ≥ 3 zeigen sich diese Nachteile nicht. Hier liegt ein numerischer Vorteil von Ibrutinib vor. Diese Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich nur durch eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Ibrutinib bei den UEs und zu Ungunsten von Ibrutinib bei den SUEs erklären, so wie es auch das IQWiG in ihrem Bericht festgestellt hat. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass bei diesem indirekten Vergleich der erste Datenschnitt der CLL11-Studie mit dem dritten Datenschnitt der Resonate-2-Studie verglichen wird, was die Ergebnisse zusätzlich zuungunsten von Ibrutinib bei den Nebenwirkungen verzerrt.</p>	
IQWiG, S. 22, Z. 2 bis Z. 3	<p><u>Indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. COMPLEMENT 1</u> <u>Dosierung von Chlorambucil in den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1</u></p> <p>In Abschnitt 2.4.1.1 „Indirekte Vergleiche der Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT 1 über den Brückenkomparator Chlorambucil“ merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p><i>„Das Chlorambucil-Dosierungsregime unterscheidet sich zwischen den beiden Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 deutlich.“</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>Der adjustierte indirekte Vergleich von Ibrutinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes) erfolgte über den Brückenkomparator Chlorambucil. In der Studie RESONATE-2 wurde Chlorambucil laut Studienprotokoll für mindestens drei und maximal zwölf Zyklen verabreicht. Dabei sollte das Arzneimittel im ersten Behandlungszyklus mit einer Dosis von 0,5 mg/kg verabreicht werden. Ab dem zweiten Zyklus konnte die Dosis bei guter Verträglichkeit um 0,1 mg/kg erhöht werden, bis auf ein Maximum von 0,8 mg/kg.</p> <p>In der Vergleichsstudie COMPLEMENT 1 betrug die Chlorambucil Dosis 10 mg/m² im ersten Behandlungszyklus. Diese Dosis konnte in den folgenden Zyklen unter bestimmten Umständen in zwei Schritten auf 7,5 mg/m² bzw. 5 mg/m² reduziert werden. Eine Behandlung mit Chlorambucil war ebenfalls für mindestens drei und maximal zwölf Zyklen vorgesehen.</p> <p>Während in der Studie RESONATE-2 also eine schrittweise patientenindividuelle Auftitrierung von Chlorambucil möglich war, sah das Protokoll der Studie COMPLEMENT 1 eine patientenindividuelle stufenweise Herunterdosierung von Chlorambucil vor.</p> <p>Aufgrund dieser im Protokoll beider Studien vorgesehenen Variabilität der Dosierung von Chlorambucil kann ein Vergleich der Dosierungsregime ausschließlich anhand der tatsächlich verabreichten</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>Dosis vorgenommen werden.</p> <p>Tabelle 15: Chlorambucil-Dosierung in den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT 1</p> <table border="1" data-bbox="277 695 1155 1118"> <thead> <tr> <th colspan="2">Studie</th> <th>Dosierung laut Protokoll</th> <th>Dosierung Standardpatient^a pro Zyklus</th> <th>Kumulative Dosis (Median)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">RESONATE-2</td> <td>Min. Dosis</td> <td>0,5 mg/kg, 2 Tage/Zyklus</td> <td>76,3 mg</td> <td rowspan="2">600 mg</td> </tr> <tr> <td>Max.Dosis</td> <td>0,8 mg/kg 2 Tage/Zyklus</td> <td>122,08 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">COMPLEMENT 1</td> <td>Min. Dosis</td> <td>5 mg/m² 7 Tage/Zyklus</td> <td>66,15 mg</td> <td rowspan="2">728 mg</td> </tr> <tr> <td>Max.Dosis</td> <td>10 mg/m² 7 Tage/Zyklus</td> <td>132,3 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die angegebene Dosierung bezieht sich auf einen Standardpatienten, der vom statistischen Bundesamt mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 76,3 kg ausgewiesen wird. Somit ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,89 m². Quelle: Studienprotokoll und Studienbericht RESONATE-2; (10)</p> <p>Die mediane kumulative Dosis an Chlorambucil betrug in der Studie RESONATE-2 600 mg, während sie in der COMPLEMENT 1-Studie 728 mg betrug (Tabelle 16).</p>	Studie		Dosierung laut Protokoll	Dosierung Standardpatient ^a pro Zyklus	Kumulative Dosis (Median)	RESONATE-2	Min. Dosis	0,5 mg/kg, 2 Tage/Zyklus	76,3 mg	600 mg	Max.Dosis	0,8 mg/kg 2 Tage/Zyklus	122,08 mg	COMPLEMENT 1	Min. Dosis	5 mg/m ² 7 Tage/Zyklus	66,15 mg	728 mg	Max.Dosis	10 mg/m ² 7 Tage/Zyklus	132,3 mg	<p>Die Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil unterschied sich in den einzelnen Studien. In der Studie RESONATE-2 wurde Chlorambucil jeweils an den Tagen 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus, mit einer Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts (0,5 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Eine stufenweise Auftitrierung bis zu 0,8 mg/kg KG pro Dosis war bei guter Verträglichkeit möglich. Die Anzahl der Zyklen war auf 12 begrenzt. In der Studie CLL11 war die Anzahl der Zyklen hingegen auf 6 limitiert. Darüber hinaus wurde die Anfangsdosierung von Chlorambucil im Verlauf der Behandlung nicht in Abhängigkeit der Verträglichkeit angepasst. Im Ergebnis erhielten Patienten in der CLL11-Studie eine signifikant geringere kumulative Chlorambucil-Gesamtdosis als Patienten in</p>
Studie		Dosierung laut Protokoll	Dosierung Standardpatient ^a pro Zyklus	Kumulative Dosis (Median)																			
RESONATE-2	Min. Dosis	0,5 mg/kg, 2 Tage/Zyklus	76,3 mg	600 mg																			
	Max.Dosis	0,8 mg/kg 2 Tage/Zyklus	122,08 mg																				
COMPLEMENT 1	Min. Dosis	5 mg/m ² 7 Tage/Zyklus	66,15 mg	728 mg																			
	Max.Dosis	10 mg/m ² 7 Tage/Zyklus	132,3 mg																				

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund einer in beiden Studienprotokollen vorgesehenen Variabilität der Chlorambucil-Dosierung sowie bei Betrachtung der tatsächlich verwendeten Chlorambucil-Dosierung erlaubt die Dosierung des Brückenkomparators Chlorambucil in den Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT 1 einen indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>RESONATE-2. Unterschiedliche bewertungsrelevante Endpunkte können durch diese Diskrepanz in verschiedenem Ausmaß und in nicht einheitlicher Richtung verzerrt sein. In der Studie COMPLEMENT-1 wurden die Patienten nicht fachinformationskonform mit einer von der Körperoberfläche abhängigen, im Vergleich zu den beiden anderen Studien sehr hohen Chlorambucil-Dosierung behandelt (10 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 7 eines jeden Zyklus). Im Gegensatz zu RESONATE-2 und CLL11 war bei COMPLEMENT-1 gemäß Studienprotokoll keine Auftitrierung bei guter Verträglichkeit, sondern eine Dosisreduktion bei Unverträglichkeit der Initialdosis vorgesehen. Dieses Vorgehen entspricht weder den Vorgaben der Fachinformation von Chlorambucil, noch steht es im Einklang mit dem üblichen Vorgehen in der klinischen Praxis.</p>
	<p><u>Neue Berechnung RESONATE-2 vs. COMPLEMENT 1</u></p> <p>Da für die Studie RESONATE-2 ein neuer Datenschnitt nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> zur Verfügung steht, wurde der indirekte Vergleich zwischen einer Ibrutinib-Therapie und einer Kombinationstherapie bestehend aus Ofatumumab und Chlorambucil unter Verwendung der aktuellen Daten neu berechnet.</p> <p>Neben dem Vergleich der Gesamtpopulationen der Studien wurde darüber hinaus ein zweiter Vergleich durchgeführt, in dem die Studienpopulation der RESONATE-2 für eine bessere Vergleichbarkeit</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>der Studienpopulationen angepasst wurde. Die Teilnehmer, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet waren („no go“-NEU-Population, s. u.) wurden aus der Gesamtpopulation herausgerechnet. In der Studie PCYC-1115-CA wurden Teilnehmer mit SLL eingeschlossen, wohingegen in der COMPLEMENT 1-Studie zur Histologie keine Angaben gemacht wurden. Aus diesem Grund wurden weiterhin die Teilnehmer mit SLL aus der neuen Population herausgerechnet. In den indirekten Vergleich zwischen RESONATE-2 und COMPLEMENT 1 werden demnach nur die Teilnehmer einbezogen, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet waren, nach Kriterien für den Studieneinschluss in RESONATE-2 aber nicht für eine FCR-Therapie in Frage kamen.</p> <p>Der indirekte Vergleich von Ibrutinib mit Ofatumumab + Chlorambucil über den Brückenkomparator Chlorambucil wurde für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben</i> und <i>Nebenwirkungen</i> berechnet.</p> <p>Die angepasste „slow go“-Population umfasst 107 Teilnehmer im Interventionsarm und 100 Teilnehmer im Kontroll-Arm. Zur Bewertung der angepassten Studienpopulation („slow go“) wurden in Tabelle 16 die <i>Baseline</i>-Charakteristika zusammengefasst.</p> <p>Unter Ausschluss der Teilnehmer mit SLL umfasst die „slow go“-Population insgesamt 195 Teilnehmer der Studie RESONATE-2. Davon sind 100 Teilnehmer mit Ibrutinib und 95 Teilnehmer mit Chlorambucil behandelt worden. Die Baseline-Charakteristika wer-</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>den in Tabelle 17 zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Tabelle 18: Baseline-Charakteristika der „slow go“-Population (minus SLL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Baseline - Charakteristika</th> <th colspan="2">RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib</th> <th>Chlorambucil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Anteil Teilnehmer</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>100</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>Median (Spanne)</td> <td>71 (65, 83)</td> <td>71 (65, 87)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht n (%)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>63 (63,0)</td> <td>58 (61,1)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>37 (37,0)</td> <td>37 (38,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ethnizität n (%)</td> </tr> <tr> <td>Weiß</td> <td>86 (86,0)</td> <td>90 (94,7)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>14 (14,0)</td> <td>5 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zeit seit Diagnose</td> </tr> <tr> <td>Monate (Spanne)</td> <td>18,1 (0,0; 24,71)</td> <td>7,16 (0,0; 11,27)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Histologie bei Diagnose n (%)</td> </tr> <tr> <td>CLL</td> <td>100 (0)</td> <td>100 (0)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline - Charakteristika	RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)		Ibrutinib	Chlorambucil	Anteil Teilnehmer			n	100	95	Alter (Jahre)			Median (Spanne)	71 (65, 83)	71 (65, 87)	Geschlecht n (%)			Männlich	63 (63,0)	58 (61,1)	Weiblich	37 (37,0)	37 (38,9)	Ethnizität n (%)			Weiß	86 (86,0)	90 (94,7)	Andere	14 (14,0)	5 (5,3)	Fehlend	0 (0)	0 (0)	Zeit seit Diagnose			Monate (Spanne)	18,1 (0,0; 24,71)	7,16 (0,0; 11,27)	Histologie bei Diagnose n (%)			CLL	100 (0)	100 (0)	
Baseline - Charakteristika	RESONATE-2 „slow go“-Population (minus SLL)																																																			
	Ibrutinib	Chlorambucil																																																		
Anteil Teilnehmer																																																				
n	100	95																																																		
Alter (Jahre)																																																				
Median (Spanne)	71 (65, 83)	71 (65, 87)																																																		
Geschlecht n (%)																																																				
Männlich	63 (63,0)	58 (61,1)																																																		
Weiblich	37 (37,0)	37 (38,9)																																																		
Ethnizität n (%)																																																				
Weiß	86 (86,0)	90 (94,7)																																																		
Andere	14 (14,0)	5 (5,3)																																																		
Fehlend	0 (0)	0 (0)																																																		
Zeit seit Diagnose																																																				
Monate (Spanne)	18,1 (0,0; 24,71)	7,16 (0,0; 11,27)																																																		
Histologie bei Diagnose n (%)																																																				
CLL	100 (0)	100 (0)																																																		

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>SLL</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium bei Screening n (%)</td> </tr> <tr> <td>Rai 0-II:</td> <td>59 (59,0)</td> <td>50 (52,6)</td> </tr> <tr> <td>Rai III-IV:</td> <td>41 (41,0)</td> <td>45 (47,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ECOG PS n (%)</td> </tr> <tr> <td>0-1</td> <td>95 (95,0)</td> <td>88 (92,6)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5 (5,0)</td> <td>7 (7,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumormasse n (%)</td> </tr> <tr> <td>< 5 cm</td> <td>60 (60,0)</td> <td>67 (70,5)</td> </tr> <tr> <td>≥ 5 cm</td> <td>39 (39,0)</td> <td>25 (26,3)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>1 (1,0)</td> <td>3 (3,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chromosomenanomalie n (%) del11q</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>80 (80,0)</td> <td>71 (74,7)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>15 (15,0)</td> <td>13 (13,7)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>5 (5,0)</td> <td>11 (11,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zytopenie zur Baseline n (%)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>48 (48,0)</td> <td>46 (48,4)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>52 (52,0)</td> <td>49 (51,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">CIRS Score zur Baseline</td> </tr> <tr> <td>≤ 6</td> <td>59 (59,0)</td> <td>57 (60,0)</td> </tr> </table>	SLL	0 (0)	0 (0)	Krankheitsstadium bei Screening n (%)			Rai 0-II:	59 (59,0)	50 (52,6)	Rai III-IV:	41 (41,0)	45 (47,4)	ECOG PS n (%)			0-1	95 (95,0)	88 (92,6)	2	5 (5,0)	7 (7,4)	Tumormasse n (%)			< 5 cm	60 (60,0)	67 (70,5)	≥ 5 cm	39 (39,0)	25 (26,3)	Fehlend	1 (1,0)	3 (3,2)	Chromosomenanomalie n (%) del11q			Nein	80 (80,0)	71 (74,7)	Ja	15 (15,0)	13 (13,7)	Fehlend	5 (5,0)	11 (11,6)	Zytopenie zur Baseline n (%)			Nein	48 (48,0)	46 (48,4)	Ja	52 (52,0)	49 (51,6)	CIRS Score zur Baseline			≤ 6	59 (59,0)	57 (60,0)	
SLL	0 (0)	0 (0)																																																												
Krankheitsstadium bei Screening n (%)																																																														
Rai 0-II:	59 (59,0)	50 (52,6)																																																												
Rai III-IV:	41 (41,0)	45 (47,4)																																																												
ECOG PS n (%)																																																														
0-1	95 (95,0)	88 (92,6)																																																												
2	5 (5,0)	7 (7,4)																																																												
Tumormasse n (%)																																																														
< 5 cm	60 (60,0)	67 (70,5)																																																												
≥ 5 cm	39 (39,0)	25 (26,3)																																																												
Fehlend	1 (1,0)	3 (3,2)																																																												
Chromosomenanomalie n (%) del11q																																																														
Nein	80 (80,0)	71 (74,7)																																																												
Ja	15 (15,0)	13 (13,7)																																																												
Fehlend	5 (5,0)	11 (11,6)																																																												
Zytopenie zur Baseline n (%)																																																														
Nein	48 (48,0)	46 (48,4)																																																												
Ja	52 (52,0)	49 (51,6)																																																												
CIRS Score zur Baseline																																																														
≤ 6	59 (59,0)	57 (60,0)																																																												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																													
	<table border="1"> <tr> <td>> 6</td> <td>29 (29,0)</td> <td>27 (28,4)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>12 (12,0)</td> <td>11 (11,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">IGVH Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>unmutiert</td> <td>41 (41,0)</td> <td>37 (38,9)</td> </tr> <tr> <td>mutiert</td> <td>27 (27,0)</td> <td>33 (34,7)</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>32 (32,0)</td> <td>25 (26,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </table>	> 6	29 (29,0)	27 (28,4)	Fehlend	12 (12,0)	11 (11,6)	IGVH Mutationsstatus			unmutiert	41 (41,0)	37 (38,9)	mutiert	27 (27,0)	33 (34,7)	unbekannt	32 (32,0)	25 (26,3)	Quelle: (4)										
> 6	29 (29,0)	27 (28,4)																												
Fehlend	12 (12,0)	11 (11,6)																												
IGVH Mutationsstatus																														
unmutiert	41 (41,0)	37 (38,9)																												
mutiert	27 (27,0)	33 (34,7)																												
unbekannt	32 (32,0)	25 (26,3)																												
Quelle: (4)																														
	<p><u>Mortalität (Gesamtüberleben) – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. COMPLEMENT-1</u></p> <p>Tabelle 19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studienteilnehmer</th> <th>OS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,455 (0,226; 0,915); 0,0271</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>100</td> <td>n. e.</td> <td>0,317</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)				RESONATE-2 Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	n. e.	0,455 (0,226; 0,915); 0,0271	Chlorambucil	133	n. e.	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)				Ibrutinib	100	n. e.	0,317		
Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert																											
RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)																														
RESONATE-2 Gesamtpopulation																														
Ibrutinib	136	n. e.	0,455 (0,226; 0,915); 0,0271																											
Chlorambucil	133	n. e.																												
RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)																														
Ibrutinib	100	n. e.	0,317																											

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	Chlorambucil	95	n. e.	(0,124; 0,811); 0,017	
	COMPLEMENT 1				
	Ofatumumab + Chlorambucil	221	n. e.	0,91 (0,57; 1,43); 0,67	
	Chlorambucil	226	n. e.		
	Quelle: (4)				
	<p><u>RESONATE-2:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse nach einer medianen Dauer des <i>Follow-up</i> von 30 Monaten zeigte sich für Population der Chemo-Immuntherapie-geeigneten Studienteilnehmer (minus SLL) ein Überlebensvorteil zu Gunsten der Ibrutinib-Therapie [HR (95 %-KI): 0,317 (0,124; 0,811); p = 0,017].</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt waren HHH Teilnehmer des Chlorambucil-Arms (HHH %) in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieses <i>Cross-over</i> hat einen potenziell verzerrenden Einfluss zuungunsten von Ibrutinib (Tabelle 21).</p>				
	<p><u>COMPLEMENT 1:</u></p> <p>In beiden Behandlungsarmen wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Studienteilnehmer im Interventionsarm hatten keinen Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern, die eine Chlora-</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>mbucil-Monotherapie erhalten hatten [HR (95 %-KI): 0,91 (0,57; 1,43); p = 0,67].</p> <p>Tabelle 20: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben</p> <table border="1" data-bbox="277 740 1155 1066"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkompator</th> <th>HR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,50 (0,22; 1,15);</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,35 (0,12; 0,99);</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der Vergleich einer Ibrutinib-Therapie mit einer Therapie mit Ofatumumab + Chlorambucil zeigte, dass Teilnehmer des Ibrutinib-Arms beider RESONATE-2-Populationen einen Überlebensvorteil hatten, der allerdings nur für die „slow go“-Population eine statistische Signifikanz erreichte.</p>	Indirekter Vergleich	Brückenkompator	HR (95 %-KI)	RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1			RESONATE-2 Gesamtpopulation			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,50 (0,22; 1,15);	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,35 (0,12; 0,99);	
Indirekter Vergleich	Brückenkompator	HR (95 %-KI)																		
RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1																				
RESONATE-2 Gesamtpopulation																				
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,50 (0,22; 1,15);																		
RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)																				
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,35 (0,12; 0,99);																		

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>Progressionsfreies Überleben – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. COMPLEMENT 1</u></p> <p>Tabelle 21: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys. Studienteilnehmer</th> <th>PFS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>136</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,127 (0,078; 0,205); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>133</td> <td>15,01</td> </tr> <tr> <td colspan="4">RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>100</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,132 (0,073; 0,237); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>95</td> <td>18,40</td> </tr> <tr> <td colspan="4">COMPLEMENT 1</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>221</td> <td>k. A.</td> <td>0,54 (0,41; 0,69);</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)				RESONATE-2 Gesamtpopulation				Ibrutinib	136	n. e.	0,127 (0,078; 0,205); < 0,0001	Chlorambucil	133	15,01	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)				Ibrutinib	100	n. e.	0,132 (0,073; 0,237); < 0,0001	Chlorambucil	95	18,40	COMPLEMENT 1				Ofatumumab + Chlorambucil	221	k. A.	0,54 (0,41; 0,69);	
Studienarm	Anzahl analys. Studienteilnehmer	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert																																					
RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)																																								
RESONATE-2 Gesamtpopulation																																								
Ibrutinib	136	n. e.	0,127 (0,078; 0,205); < 0,0001																																					
Chlorambucil	133	15,01																																						
RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)																																								
Ibrutinib	100	n. e.	0,132 (0,073; 0,237); < 0,0001																																					
Chlorambucil	95	18,40																																						
COMPLEMENT 1																																								
Ofatumumab + Chlorambucil	221	k. A.	0,54 (0,41; 0,69);																																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1" data-bbox="280 528 1153 646"> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>226</td> <td>k. A.</td> <td>< 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Quelle: (4)</td> </tr> </table> <p><u>RESONATE-2:</u> Bezogen auf den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> (Prüfarzt-erhoben) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie in der „slow go“-Population (minus SLL) der RESONATE-2-Studie nach einem medianen <i>Follow-up</i> von 30 Monaten [HR (95 %-KI): 0,132 (0,073; 0,237); p < 0,0001] (Tabelle 22).</p> <p><u>COMPLEMENT 1</u> In der Studie COMPLEMENT 1 zeigte sich bezogen auf den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> (Prüfarzt-erhoben) eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie mit Ofatumumab + Chlorambucil gegenüber einer Monotherapie mit Chlorambucil [HR (95 %-KI): 0,54 (0,41; 0,69); p < 0,0001].</p> <p>Tabelle 22: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für progressionsfreies Überleben</p> <table border="1" data-bbox="280 1278 1153 1369"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkomparator</th> <th>HR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1</td> </tr> </tbody> </table>	Chlorambucil	226	k. A.	< 0,0001	Quelle: (4)				Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)	RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1			
Chlorambucil	226	k. A.	< 0,0001													
Quelle: (4)																
Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)														
RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1																

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<table border="1" data-bbox="277 528 1153 807"> <thead> <tr> <th colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,24 (0,14; 0,41)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)</th> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,24 (0,13; 0,47)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für den Endpunkt Prüfarzt-erhobenes <i>progressionsfreies Überleben</i> ergab der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation der RESONATE-2-Studie einen signifikanten Vorteil von Ibrutinib gegenüber der Kombinationstherapie mit Ofatumumab + Chlorambucil [HR (95 %-KI): 0,24 (0,14; 0,41)] (Tabelle 23).</p> <p>Die „slow go“-Populationen (minus SLL) zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil [HR (95 %-KI): 0,24 (0,13; 0,47)] (Tabelle 23).</p> <p><u>Nebenwirkungen – indirekter Vergleich RESONATE-2 vs. COMPLEMENT 1</u></p> <p>Tabelle 23: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche</p> <table border="1" data-bbox="277 1342 1153 1382"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl analys.</th> <th>UE</th> <th>OR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	RESONATE-2 Gesamtpopulation			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,24 (0,14; 0,41)	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,24 (0,13; 0,47)	Quelle: (4)			Studienarm	Anzahl analys.	UE	OR					
RESONATE-2 Gesamtpopulation																									
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,24 (0,14; 0,41)																							
RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)																									
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,24 (0,13; 0,47)																							
Quelle: (4)																									
Studienarm	Anzahl analys.	UE	OR																						

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>			
		Studien- teilnehmer	n (%)	(95 %-KI); p-Wert
	RESONATE-2 (30 Monate medianes Follow-up)			
	RESONATE-2 Gesamtpopulation			
	Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			
	Ibrutinib	135	95 (70,4)	2,235 (1,35; 3,696)
	Chlorambucil	132	68 (51,5)	
	UE, die zum Therapieabbruch führten			
	Ibrutinib	135	22 (16,3)	0,662 (0,359; 1,221)
	Chlorambucil	132	30 (22,7)	
	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)			
	Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			
	Ibrutinib	99	65 (65,7)	2,082 (1,17; 3,72); 0,013
	Chlorambucil	94	45 (47,9)	
	UE, die zum Therapieabbruch führten			
	Ibrutinib	99	15 (15,2)	0,661 (0,316; 1,383); 0,2716
	Chlorambucil	94	20 (21,3)	
	COMPLEMENT 1			
	Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			

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>				
	Ofatumumab + Chlorambucil	217	109 (50)	1,33 (0,91; 1,93)	
	Chlorambucil	227	98 (43)		
	UE, die zum Therapieabbruch führten				
	Ofatumumab + Chlorambucil	217	28 (13)	1,01 (0,58; 1,76)	
	Chlorambucil	227	29 (13)		
	Quelle: (4)				
	<p><u>RESONATE-2</u></p> <p>Bezogen auf die „slow go“-Population (minus SLL) wiesen Teilnehmer unter Ibrutinib-Therapie signifikant häufiger ein unerwünschtes Ereignis \geq CTC-Grad 3 auf als Teilnehmer des Kontrollarms der Studie RESONATE-2 [OR (95 %-KI): 2,235 (1,35; 3,696)] (Tabelle 24). Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, traten dagegen häufiger bei Studienteilnehmern des Chlorambucil-Arms auf [OR (95 %-KI): 0,661 (0,316; 1,383); $p = 0,2716$] (Tabelle 24).</p>				
	<p><u>COMPLEMENT 1</u></p> <p>In der Studie COMPLEMENT 1 konnte für das Auftreten unerwünschter Ereignisse \geq CTC-Grad 3 kein statistisch signifikanter</p>				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																					
	<p>Unterschied zwischen dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm und dem Chlorambucil-Behandlungsarm festgestellt werden [OR (95 %-KI): 1,33 (0,91; 1,93)] (Tabelle 24). Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, konnte zwischen den Studiar-men kein Unterschied festgestellt werden.</p> <p>Tabelle 24: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Nebenwirkungen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indirekter Vergleich</th> <th>Brückenkomparator</th> <th>HR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 Gesamtpopulation</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>1,68 (0,90; 3,15)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Therapieabbruch führten</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,66 (0,29; 1,50)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>1,57 (0,78; 3,12)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Therapieabbruch führten</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil</td> <td>Chlorambucil</td> <td>0,65 (0,26; 1,65)</td> </tr> </tbody> </table>	Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)	RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1			RESONATE-2 Gesamtpopulation			Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,68 (0,90; 3,15)	UE, die zum Therapieabbruch führten			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,66 (0,29; 1,50)	RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)			Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,57 (0,78; 3,12)	UE, die zum Therapieabbruch führten			Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,65 (0,26; 1,65)	
Indirekter Vergleich	Brückenkomparator	HR (95 %-KI)																																				
RESONATE-2, 30 Monate FU vs. COMPLEMENT 1																																						
RESONATE-2 Gesamtpopulation																																						
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,68 (0,90; 3,15)																																				
UE, die zum Therapieabbruch führten																																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,66 (0,29; 1,50)																																				
RESONATE-2 „slow go“ Population (minus SLL)																																						
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3																																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	1,57 (0,78; 3,12)																																				
UE, die zum Therapieabbruch führten																																						
Ibrutinib vs. Ofatumumab + Chlorambucil	Chlorambucil	0,65 (0,26; 1,65)																																				

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: (4)</p> <p>Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zwischen dem Ibrutinib-Arm der Studie RESONATE-2 und dem Ofatumumab + Chlorambucil-Arm beobachtet (Gesamtpopulation und „slow go“-Population (minus SLL) (Tabelle 25).</p> <p>Im Ibrutinib-Arm der „slow go“-Population kam es seltener zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen [OR (95 %-KI): 0,65 (0,26; 1,65)] (Tabelle 25).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im indirekten Vergleich mit der Complement-Studie zeigt sich gegenüber Ofatumumab/Chlorambucil ein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben und beim progressionsfreien Überleben. Dieser Vorteil wird in einer unter Berücksichtigung der IQWiG-Kritik zugeschnittenen Studienpopulation sichtbar. In dieser Population wurde eine vergleichbare Dosierung Chlorambucil wie in der Complement-Studie verabreicht, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine unterschiedliche Chlorambucil-Dosis ausscheidet. Allerdings sind die Ergebnisse durch das <i>Cross-Over</i> der Chlorambucil-Patienten in den Ibrutinib-Arm verzerrt. Diese Verzerrung hat bereits vor der Zulassung von Ibrutinib für vorbehandelte Patienten mit CLL stattgefunden, so dass die Kritik</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>des Instituts, es würde sich hier um eine zulassungskonforme subsequeute Therapie handeln, zumindest nicht für diese Patienten zutrifft. Im Gegensatz zum indirekten Vergleich mit der CLL11-Studie liegen bei diesem indirekten Vergleich identische Nachbeobachtungszeiten von etwa 30 Monaten vor, was die Validität des Vergleichs erhöht. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind deshalb anzuerkennen.</p> <p>In der Population 1b liegt deshalb ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>	<p>In der Gesamtschau sind nicht alle Kriterien für einen adäquaten indirekten Vergleich erfüllt. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit CLL, für die eine nicht auf Fludarabin basierende Chemoimmuntherapie geeignet ist, berücksichtigt werden können.</p>
<p>IQWiG, S. 28, Z. 2 bis Z. 6</p>	<p><u>Population 2:</u> <u>Einschluss RESONATE-2 für Population 2</u></p> <p><i>„Die Studienselektion des pU zu Fragestellung 2 ist nicht nachvollziehbar. Der pU listet in den Ein- und Ausschlusskriterien zur Fragestellung 2 als Vergleichstherapie BSC. Er selektiert jedoch die Studie RESONATE-2, welche Patienten im Vergleichsarm mit Chlorambucil und nicht mit BSC behandelt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Selektion der RESONATE-2-Studie zu Fragestellung 2 entspricht somit nicht den angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien.“</i></p> <p>Anmerkung: In der im vorliegenden Dossier dokumentierten systematischen bibliographischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche im</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>Anwendungsgebiet wurde keine Studie identifiziert, die einen Studienarm enthielt, der explizit die Bezeichnung „Best Supportive Care“ trug.</p> <p>Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird für Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation in schlechtem Allgemeinzustand eine supportive Therapie empfohlen. Diese kann ausdrücklich auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten (11). Demzufolge kann Chlorambucil als adäquater Vertreter einer BSC-Therapie für CLL-Patienten angesehen werden.</p> <p>Unter dieser Annahme ist die Studie RESONATE-2 ebenfalls bei der Studienselektion als geeignete Studie einzuschließen. Darüber hinaus konnte in der systematischen Literaturrecherche neben der RESONATE-2 keine weitere Studie identifiziert werden, die einen direkten Vergleich von Ibrutinib gegenüber Bendamustin oder Rituximab als Vertreter von BSC zuließe.</p> <p>Um die BSC-Studienteilnehmer (im Dossier bezeichnet als „no go“-Population) der Studie RESONATE-2 zu erfassen, wurde eine Subpopulation gebildet. Diese war definiert als Teilnehmer ≥ 75 Jahre mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) und Teilnehmer ≥ 80 Jahre. Anhand dieser Definition wurden 41 Teilnehmer des Kontrollarms der „no go“-Subpopulation zugeordnet.</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>Chlorambucil wurde gemäß Studienprotokoll für mindestens drei und maximal zwölf Zyklen verabreicht. Dabei sollte das Arzneimittel im ersten Behandlungszyklus mit einer Dosis von 0,5 mg/kg verabreicht werden. Ab dem zweiten Zyklus konnte die Dosis patientenindividuell bei guter Verträglichkeit um 0,1 mg/kg erhöht werden, bis auf ein Maximum von 0,8 mg/kg. Bei Auftreten von Toxizitäten konnte die Chlorambucil-Dosis vorübergehend patientenindividuell nach Entscheidung des Arztes verringert oder ausgesetzt werden.</p> <p>Anhand einer detaillierten Darstellung der verabreichten Chlorambucil-Dosis wird eine deutliche Anpassung der Dosierung für die „no go“-Subpopulation erkennbar (Tabelle 26). Teilnehmer der „no go“-Population erhielten im Median eine kumulative Dosis von 390 mg, die damit 40 % unter der Dosis der komplementären Subpopulation lag (649 mg). Dies ist im Einklang mit der DGHO-Leitlinie, in der Chlorambucil in angepasster Dosierung als supportive Therapie empfohlen wird. Darüber hinaus unterstreichen diese Daten, dass die angesetzten Kriterien (Niereninsuffizienz, Alter > 80 Jahre) geeignet waren, um eine Aufteilung der Studienpopulation nach Chemo-Immuntherapie-Eignung vorzunehmen.</p> <p>Tabelle 25: Chlorambucil-Dosis RESONATE-2</p> <table border="1" data-bbox="277 1299 1155 1394"> <thead> <tr> <th>Chlorambucil-Arm</th> <th>„slow go“-Population</th> <th>„no go“-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Teilnehmer</td> <td>92</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table>	Chlorambucil-Arm	„slow go“-Population	„no go“-Population	Anzahl Teilnehmer	92	41	
Chlorambucil-Arm	„slow go“-Population	„no go“-Population						
Anzahl Teilnehmer	92	41						

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)
	kumulative Dosis [mg] Median (min; max)	649 (0;2048)	390 (42; 1656)
	<p>Quelle: (4)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der vom G-BA definierten Teilpopulation 2 „Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen“ ist eine Chlorambucil-Monotherapie ein geeigneter Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>		<p>Die Studie RESONATE-2 ist auch aus dem Grund nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation geeignet, dass Chlorambucil keine geeignete Umsetzung einer Best-Supportive-Care-Behandlung für alle hier betrachteten Patienten ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist definiert als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dem entspricht die im Vergleichsarm der RESONATE-2 verbindlich vorgegebene Behandlung mit dem Zytostatikum Chlorambucil nicht. Zum einen fand keine Wahl der Therapie mit dem Ziel einer patientenindividuell optimierten Behandlung statt und zum anderen ist die Behandlung mit einem wirksamen, lange Zeit als Standard in der Behandlung geltendem Zytostatikum für einen Großteil der Patienten nicht als unterstützende Behandlung zu werten.</p>
IQWiG, S. 26, Z. 32 bis Z. 37	<p><u>Population 2</u></p> <p><u>Kriterien zur Charakterisierung der Patientenpopulation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen</u></p> <p>„Des Weiteren sind die vom pU gewählten Kriterien posthoc selektiv gewählt und nicht hinreichend, um eine Population abzugrenzen,</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>für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt. Zusätzlich oder alternativ zu den Parametern Alter und Nierenfunktion hätte der pU auch Parameter zur physischen Fitness, zu Komorbiditäten, zur Knochenmarksfunktion, zu Zytopenien, zu Infektanfälligkeit oder zum Mutationsstatus als Kriterien betrachten können [8].“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Leitlinien der DGHO (11) und des British Committee for Standards in Haematology (12) empfehlen, dass sich die Therapiewahl für unbehandelte CLL-Patienten an verschiedenen Aspekten orientiert. Neben dem Alter spielen der <i>Performance Status</i> und Komorbiditäten, insbesondere die Nierenfunktion gemessen an der Kreatinin-<i>Clearance</i>, eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus sollten der genetische Status und die Infektanfälligkeit berücksichtigt werden.</p> <p>Die Studie RESONATE-2 schloss CLL-Patienten ab 65 Jahren ein, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet waren. Die Eignung wurde bei Teilnehmern zwischen 65 und 75 Jahren anhand von Komorbiditäten (Kreatinin-<i>Clearance</i> < 70 ml/min, Thrombozyten-Anzahl < 100.000 µL oder Hämoglobin < 10 g/dL, klinisch ersichtliche Autoimmun-Zytopenie oder ECOG PS von 1 oder 2) bestimmt. Für Teilnehmer über 75 Jahren erfolgte die Entscheidung ausschließlich auf Basis des Alters.</p> <p>Wie bereits beschrieben, wurde aus der Studienpopulation der RE-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																								
	<p>SONATE-2 eine Subpopulation von Teilnehmern extrahiert, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet waren und als „no go“-Population lediglich für eine BSC-Therapie infrage kamen.</p> <p>Zur Abgrenzung dieser Subpopulation wurden Alter und Nierenfunktion, gemessen an der Kreatinin-Clearance betrachtet. Anhand der Charakteristika der Subpopulation wird deutlich, dass die gewählten Kriterien zur Definition der „no go“-Population geeignet waren. Der Vergleich mit der Gesamtpopulation zeigt, dass der Anteil der Teilnehmer dieser Subpopulation, der zur <i>Baseline</i> ein Rai-Stadium III-IV sowie ein <i>ECOG-Performance Status 2</i> aufwies, größer als in der Gesamtpopulation ist.</p> <p>Die physische Fitness dieser Patienten war im Vergleich zur Gesamtpopulation verringert (CIRS).</p> <p>Tabelle 26: Baseline-Charakteristika zur Beurteilung der Chemo-Immuntherapie-Eignung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Baseline Charakteristika</th> <th colspan="2">Gesamtpopulation</th> <th colspan="2">„no go“-Population</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Anzahl Teilnehmer n (%)</th> </tr> <tr> <th>Ibrutinib (n = 136)</th> <th>Chlorambucil (n = 136)</th> <th>Ibrutinib (n = 40)</th> <th>Chlorambucil (n = 41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rai 0-II</td> <td>76 (55,9)</td> <td>71 (53,4)</td> <td>21 (52,5)</td> <td>19 (46,3)</td> </tr> <tr> <td>Rai III-IV</td> <td>60 (44,1)</td> <td>62 (46,6)</td> <td>19 (47,5)</td> <td>22 (53,7)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline Charakteristika	Gesamtpopulation		„no go“-Population		Anzahl Teilnehmer n (%)				Ibrutinib (n = 136)	Chlorambucil (n = 136)	Ibrutinib (n = 40)	Chlorambucil (n = 41)	Rai 0-II	76 (55,9)	71 (53,4)	21 (52,5)	19 (46,3)	Rai III-IV	60 (44,1)	62 (46,6)	19 (47,5)	22 (53,7)	
Baseline Charakteristika	Gesamtpopulation		„no go“-Population																						
	Anzahl Teilnehmer n (%)																								
	Ibrutinib (n = 136)	Chlorambucil (n = 136)	Ibrutinib (n = 40)	Chlorambucil (n = 41)																					
Rai 0-II	76 (55,9)	71 (53,4)	21 (52,5)	19 (46,3)																					
Rai III-IV	60 (44,1)	62 (46,6)	19 (47,5)	22 (53,7)																					

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)
	ECOG 0-1	125 (91,9)	121 (91,0)	34 (85,0)	36 (87,8)
	ECOG 2	11 (8,1)	12 (9,0)	6 (15,0)	5 (12,2)
	Zytopenie- nein	64 (47,1)	60 (45,1)	20 (50,0)	11 (26,8)
	Zytopenie- ja	72 (52,9)	73 (54,9)	20 (50,0)	30 (73,2)
	Quelle: (4)				
	<p><u>Neuer Zuschnitt der „no go“-Population:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung zusätzlicher Kriterien wurde ein weiterer Zuschnitt der Subpopulation der Chemo-Immuntherapie-ungeeigneten Studienteilnehmer vorgenommen. Dies ermöglicht ggf. eine noch präzisere Abgrenzung dieser Patientenpopulation. In Anlehnung an die Leitlinien der DGHO und BCSH wurde die ursprüngliche Definition der „no go“-Population wie folgt geändert:</p> <p><u>„no go“-Population (NEU)</u></p> <p>Teilnehmer ≥ 75 Jahren mussten eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) und zusätzlich eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status = 2 • CIRS Score > 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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Mutationsstatus (Unmutierter IGVH-Status und 11q-Deletion) <p>Teilnehmer ≥ 80 Jahre mussten eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status = 2 • CIRS Score > 6 • Mutationsstatus (Unmutierter IGVH-Status und 11q-Deletion) <p>Somit werden über die ursprüngliche Definition hinaus weitere Komorbiditäten (CIRS Score) und die physische Fitness (ECOG PS) sowie der Mutationsstatus der Studienteilnehmer herangezogen, um über die Eignung für eine Chemo-Immuntherapie zu entscheiden.</p> <p>Diese Subpopulation umfasst 29 Teilnehmer im Interventionsarm und 33 Teilnehmer des Kontrollarms.</p> <p>Für die neu zugeschnittene „no go“-Population werden im Folgenden Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>) zu den Endpunkten <i>Gesamtüberleben</i>, <i>progressionsfreies Überleben</i>, <i>Gesamtansprechen</i>, sowie <i>Nebenwirkungen</i> präsentiert.</p> <p>Zudem wurden für die neu definierte „no go“-Population Ergebnisse</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>zur Morbidität und zur Lebensqualität berechnet, die anhand des EQ-5D-5L-, des FACIT-Fatigue- und des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben wurden. Diese Ergebnisse wurden zum ersten Datenschnitt (18 Monate medianes <i>Follow-up</i>) berechnet. Zu diesen Endpunkten werden statistisch signifikante Ergebnisse nachfolgend dargestellt, eine vollständige Darstellung der Ergebnisse erfolgt in einem Nachberechnungsdokument.</p> <p><u>Population 2 neuer Datenschnitt</u></p> <p>Für die RESONATE-2-Studie liegt ein aktueller Datenschnitt vor, der ein medianes Follow-up von 30 Monaten beinhaltet. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, sowie Nebenwirkungen werden aktuelle Ergebnisse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die neu definierte „no go“-Population präsentiert.</p> <p>Zudem wurden für die neu definierte „no go“-Population Ergebnisse zur Morbidität und zur Lebensqualität berechnet, die anhand des EQ-5D-5L-, des FACIT-Fatigue- und des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben wurden. Statistisch signifikante Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt, eine vollständige Darstellung der Ergebnisse erfolgt in einem Nachberechnungsdokument.</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)				
Tabelle 27: Baseline-Charakteristika „no go“ alt und neu Vergleich						
BL-Charakteristika	„no go“-NEU-Pop.		„no go“-Pop.		Gesamtpopulation	
	Ibrutinib	Chlorambucil	Ibrutinib	Chlorambucil	Ibrutinib	Chlorambucil
Anteil Teilnehmer						
n	29	33	40	41	136	133
Alter (Jahre)						
Median (Spanne)	k. A.	k. A.	80 (75-89)	80 (75-90)	73,0 (65-89)	72,0 (65-90)
Geschlecht n (%)						
Weiblich	10 (34,5)	13 (39,4)	14 (35,0)	19 (46,3)	48 (35,3)	52 (39,1)
Männlich	19 (65,5)	20 (60,6)	26 (65,0)	22 (53,7)	88 (64,7)	81 (60,9)
Ethnizität n (%)						
Weiß	28 (96,6)	30 (90,9)	39 (97,5)	38 (92,7)	120 (88,2)	125 (94,0)
Andere	1 (3,4)	3 (9,1)	1 (2,5)	3 (7,3)	14 (10,3)	8 (6,0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
Zeit seit Diagnose						
Monate (Spanne)	26 (1-172)	34 (1-277)	k.A.	k.A.	30,5 (1-241)	31 (1-294)
Histologie bei Diagnose n (%)						
CLL	23 (79,3)	31 (93,9)	33 (82,5)	39 (95,1)	123 (90,4)	126 (94,7)

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>						
	SLL	6 (20,7)	2 (6,1)	7 (17,5)	2 (4,9)	13 (9,6)	7 (5,3)
	Krankheitsstadium bei Screening n (%)						
	Rai 0-II:	15 (51,7)	18 (54,5)	21 (52,5)	19 (46,3)	76 (55,9)	71 (53,4)
	Rai III-IV:	14 (48,3)	15 (45,5)	19 (47,5)	22 (53,7)	60 (44,1)	62 (46,6)
	ECOG PS n (%)						
	0-1	23 (79,3)	28 (84,8)	34 (85,0)	36 (87,8)	125 (91,9)	121 (91,0)
	2	6 (20,7)	5 (15,2)	6 (15,0)	5 (12,2)	11 (8,1)	12 (9,0)
	Tumormasse n (%)						
	< 5 cm	18 (62,1)	20 (60,6)	26 (65,0)	28 (68,3)	80 (58,8)	90 (67,7)
	≥ 5 cm	11 (37,9)	13 (39,4)	14 (35,0)	13 (31,7)	54 (39,7)	40 (30,1)
	Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)	3 (2,3)
	Chromosomenanomalie n (%) del11q						
	Nein	15 (51,7)	21 (63,6)	25 (62,5)	27 (65,9)	101 (74,3)	96 (72,2)
	Ja	13 (44,8)	12 (36,4)	13 (32,5)	12 (29,3)	29 (21,3)	25 (18,8)
	Fehlend	1 (3,5)	0 (0)	2 (5,0)	2 (4,9)	6 (4,4)	12 (9,0)
	Zytopenie zur Baseline n (%)						
	Nein	13 (44,8)	11 (33,3)	20 (50,0)	11 (26,8)	64 (47,1)	60 (45,1)
	Ja	16 (55,2)	22 (66,7)	20 (50,0)	30 (73,2)	72 (52,9)	73 (54,9)
	CIRS Score zur Baseline						
	≤ 6	18 (62,1)	16 (48,5)	28 (70)	24 (58,5)	79 (58,1)	75 (56,4)

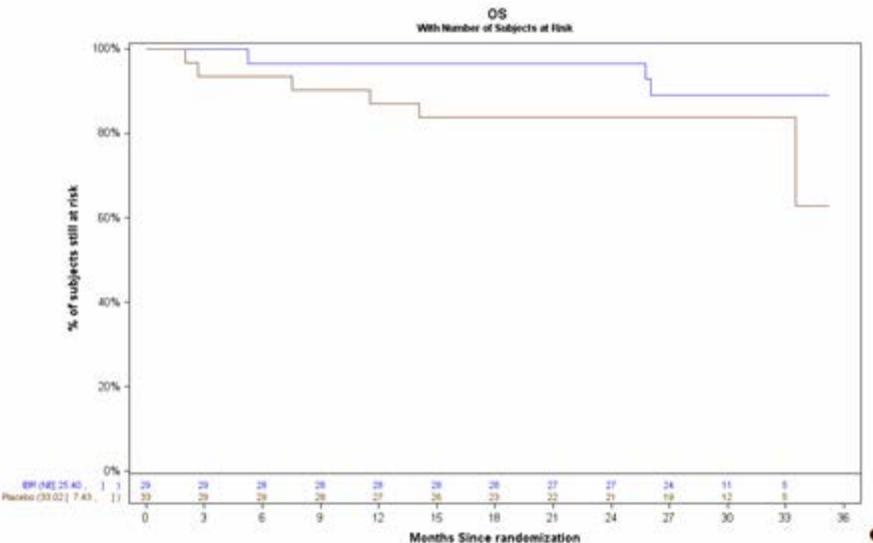
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)																										
	<table border="1"> <tr> <td>> 6</td> <td>10 (34,5)</td> <td>14 (42,4)</td> <td>10 (25)</td> <td>14 (34,1)</td> <td>42 (30,9)</td> <td>44 (32,4)</td> </tr> <tr> <td>Fehlend</td> <td>1 (3,4)</td> <td>1 (3,0)</td> <td>2 (5)</td> <td>3 (7)</td> <td>15 (11,0)</td> <td>14 (10,5)</td> </tr> </table> <p>Quelle: (4)</p> <p>In Tabelle 28 sind die Baseline-Charakteristika der ursprünglichen „no go“-Population, der neu zugeschnitten „no go“-Population und der Gesamtpopulation gegenübergestellt.</p> <p>Tabelle 28: Kumulative Chlorambucil-Dosis in der Studie RESONATE-2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Anzahl Teilnehmer (Chlorambucil-Arm)</th> <th>kumulative Dosis [mg] Median (min; max)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>133</td> <td>600 (0; 2000)</td> </tr> <tr> <td>„no go“-Population (NEU)</td> <td>33</td> <td>368 (42; 1656)</td> </tr> <tr> <td>„no go“-Population (Dossier)</td> <td>41</td> <td>390 (42; 1656)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (4)</p> <p>Die in Tabelle 29 aufgeführte Übersicht, über die Chlorambucil Dosierung in den verschiedenen Populationen zeigt, dass sowohl in der ursprünglichen „no go“-Population als auch in der neu zugeschnitten „no go“-Population die kumulative Dosis deutlich unterhalb der Dosis in der Gesamtpopulation lag. Eine Therapie nach</p>	> 6	10 (34,5)	14 (42,4)	10 (25)	14 (34,1)	42 (30,9)	44 (32,4)	Fehlend	1 (3,4)	1 (3,0)	2 (5)	3 (7)	15 (11,0)	14 (10,5)	Population	Anzahl Teilnehmer (Chlorambucil-Arm)	kumulative Dosis [mg] Median (min; max)	Gesamtpopulation	133	600 (0; 2000)	„no go“-Population (NEU)	33	368 (42; 1656)	„no go“-Population (Dossier)	41	390 (42; 1656)	
> 6	10 (34,5)	14 (42,4)	10 (25)	14 (34,1)	42 (30,9)	44 (32,4)																						
Fehlend	1 (3,4)	1 (3,0)	2 (5)	3 (7)	15 (11,0)	14 (10,5)																						
Population	Anzahl Teilnehmer (Chlorambucil-Arm)	kumulative Dosis [mg] Median (min; max)																										
Gesamtpopulation	133	600 (0; 2000)																										
„no go“-Population (NEU)	33	368 (42; 1656)																										
„no go“-Population (Dossier)	41	390 (42; 1656)																										

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>Gesichtspunkten einer BSC-Behandlung mit einer angepassten Chlorambucil-Dosierung war demnach in beiden Definitionen der Teilpopulation gegeben.</p> <p><u>Ergebnisse der RESONATE-2-Studie, Population 2 („no go“-Population (NEU))</u></p> <p><u>Mortalität (Gesamtüberleben)</u></p> <p>Tabelle 29: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum Gesamtüberleben (30 Monate medianes Follow-up), „no go“-Population (NEU)</p> <table border="1" data-bbox="277 842 1158 1088"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>OS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">„no go“-Population (NEU)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>29</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,48 (0,12; 1,93); 0,301</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>33</td> <td>n. e.</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Gesamtpopulation wurde nach 30 Monaten medianer <i>Follow-up</i>-Zeit eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms im Vergleich zu Teilnehmern des Chlorambucil-Arms gezeigt [HR (95 %-KI): 0,48 (0,12; 1,93); p = 0,301], dieser Wert war jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 30).</p>	Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	„no go“-Population (NEU)				Ibrutinib	29	n. e.	0,48 (0,12; 1,93); 0,301	Chlorambucil	33	n. e.	
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	OS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert														
„no go“-Population (NEU)																	
Ibrutinib	29	n. e.	0,48 (0,12; 1,93); 0,301														
Chlorambucil	33	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>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, 30 Monate FU, „no go“-NEU-Population</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Tabelle 30: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum progressionsfreien Überleben (Prüfarzt-erhoben, 30 Monate medianes Follow-up) „no go“-NEU-Population</p> <table border="1" data-bbox="277 683 1155 932"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>PFS (Monate, Median)</th> <th>HR (95 %-KI); p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">„no go“-Population (NEU)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>29</td> <td>n. e.</td> <td rowspan="2">0,070 (0,024; 0,21); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>33</td> <td>9,99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (4) PFS: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Für die „no go“-Population (NEU) der RESONATE-2-Studie zeigte sich nach einem medianen <i>Follow-up</i> von 30 Monaten eine deutliche Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie gegenüber der Chlorambucil-Therapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war für diese Population im Vergleich zur Kontrolltherapie um 93 % reduziert und statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,070 (0,024; 0,21); p < 0,0001] (Tabelle 31).</p> <p><u>Gesamtansprechen (ORR)</u></p>	Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert	„no go“-Population (NEU)				Ibrutinib	29	n. e.	0,070 (0,024; 0,21); < 0,0001	Chlorambucil	33	9,99	
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, Median)	HR (95 %-KI); p-Wert														
„no go“-Population (NEU)																	
Ibrutinib	29	n. e.	0,070 (0,024; 0,21); < 0,0001														
Chlorambucil	33	9,99															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Tabelle 31: Ergebnisse der Studie RESONATE-2 zum Gesamtansprechen (Prüfarzt-erhoben, 30 Monate medianes <i>Follow-up</i>), „no go“-Population (NEU))</p> <table border="1" data-bbox="277 635 1162 981"> <thead> <tr> <th>Studienarm</th> <th>Anzahl Studienteilnehmer (ITT)</th> <th>ORR n (%)</th> <th>OR (95%-KI) p-Wert</th> <th>RR (95%-KI) p-Wert</th> <th>RD (95%-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">„no go“-Population (NEU)</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>29</td> <td>28 (96,6)</td> <td>74,67 (8,81; 632,54); < 0,001</td> <td>3,83 (2,08; 7,05); < 0,0001</td> <td>0,69 (0,53; 0,86); < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Chlorambucil</td> <td>33</td> <td>9 (27,3)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>ORR: Gesamtansprechrte</p> <p>Nach 30 Monaten <i>Follow-up</i> zeigten Teilnehmer des Ibrutinib-Arms wesentlich häufiger ein Gesamtansprechen als Teilnehmer des Chlorambucil-Arms. Für die „no go“-Population (NEU) konnte ein Gesamtansprechen bei 96,6 % der Teilnehmer des Ibrutinib-Arms beobachtet werden, während dies für 27,3 % der Teilnehmer des Chlorambucil-Arms der Fall war (Tabelle 32).</p> <p><u>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</u></p> <p>Für die Erhebung von Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30 waren Daten zum ersten Datenschnitt nach 18 Monaten <i>Follow-up</i></p>		Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	ORR n (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert	„no go“-Population (NEU)						Ibrutinib	29	28 (96,6)	74,67 (8,81; 632,54); < 0,001	3,83 (2,08; 7,05); < 0,0001	0,69 (0,53; 0,86); < 0,0001	Chlorambucil	33	9 (27,3)				
Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT)	ORR n (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert																					
„no go“-Population (NEU)																										
Ibrutinib	29	28 (96,6)	74,67 (8,81; 632,54); < 0,001	3,83 (2,08; 7,05); < 0,0001	0,69 (0,53; 0,86); < 0,0001																					
Chlorambucil	33	9 (27,3)																								

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>verfügbar.</p> <p>Tabelle 32: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (18 Monate medianes Follow-up), „no go“-Population (NEU)</p> <table border="1" data-bbox="277 639 1155 1386"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ibrutinib (n=29)</th> <th>Chlorambucil (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">„no go“-NEU-Population</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fatigue, Verbesserung (MCID 10)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung n (%)</td> <td>22 (75,9)</td> <td>14 (42,4)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">4,27 (1,43; 12,76); 0,0095</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,79 (1,14; 2,797); 0,0104</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,33 (0,105; 0,56); 0,0043</td> </tr> <tr> <td>Monate, Median</td> <td>1,9</td> <td>18,2</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,12 (1,083; 4,17); 0,028</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fatigue, Verbesserung (MCID 15)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung n (%)</td> <td>19 (65,5)</td> <td>8 (24,2)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">5,94 (1,97; 17,92); 0,0016</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,70 (1,4; 5,22); 0,0019</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,413 (0,19; 0,64); 0,0004</td> </tr> <tr> <td>Monate, Median</td> <td>2,8</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">3,15 (1,38; 7,2); 0,0066</td> </tr> </tbody> </table>		Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)	„no go“-NEU-Population			Fatigue, Verbesserung (MCID 10)			Verbesserung n (%)	22 (75,9)	14 (42,4)	OR (95 %-KI); p-Wert	4,27 (1,43; 12,76); 0,0095		RR (95 %-KI); p-Wert	1,79 (1,14; 2,797); 0,0104		RD (95 %-KI); p-Wert	0,33 (0,105; 0,56); 0,0043		Monate, Median	1,9	18,2	HR (95 %-KI); p-Wert	2,12 (1,083; 4,17); 0,028		Fatigue, Verbesserung (MCID 15)			Verbesserung n (%)	19 (65,5)	8 (24,2)	OR (95 %-KI); p-Wert	5,94 (1,97; 17,92); 0,0016		RR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,4; 5,22); 0,0019		RD (95 %-KI); p-Wert	0,413 (0,19; 0,64); 0,0004		Monate, Median	2,8	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	3,15 (1,38; 7,2); 0,0066		
	Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)																																																
„no go“-NEU-Population																																																		
Fatigue, Verbesserung (MCID 10)																																																		
Verbesserung n (%)	22 (75,9)	14 (42,4)																																																
OR (95 %-KI); p-Wert	4,27 (1,43; 12,76); 0,0095																																																	
RR (95 %-KI); p-Wert	1,79 (1,14; 2,797); 0,0104																																																	
RD (95 %-KI); p-Wert	0,33 (0,105; 0,56); 0,0043																																																	
Monate, Median	1,9	18,2																																																
HR (95 %-KI); p-Wert	2,12 (1,083; 4,17); 0,028																																																	
Fatigue, Verbesserung (MCID 15)																																																		
Verbesserung n (%)	19 (65,5)	8 (24,2)																																																
OR (95 %-KI); p-Wert	5,94 (1,97; 17,92); 0,0016																																																	
RR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,4; 5,22); 0,0019																																																	
RD (95 %-KI); p-Wert	0,413 (0,19; 0,64); 0,0004																																																	
Monate, Median	2,8	n. e.																																																
HR (95 %-KI); p-Wert	3,15 (1,38; 7,2); 0,0066																																																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="280 528 1153 887"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="280 528 1153 571">Fatigue, Verbesserung (MCID 20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 571 571 614">Verbesserung n (%)</td> <td data-bbox="571 571 862 614">19 (65,5)</td> <td data-bbox="862 571 1153 614">8 (24,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 614 571 657">OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="571 614 1153 657">5,94 (1,97; 17,92); 0,0016</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 657 571 700">RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="571 657 1153 700">2,70 (1,4; 5,22); 0,0019</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 700 571 743">RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="571 700 1153 743">0,413 (0,19; 0,64); 0,0004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 743 571 786">Monate, Median</td> <td data-bbox="571 743 862 786">1,9</td> <td data-bbox="862 743 1153 786">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 786 571 829">HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="571 786 1153 829">3,15 (1,38; 7,2); 0,0066</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 829 1153 887">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 906 1153 1109">Für die „no go“-Population (NEU) wurde für das Symptom <i>Fatigue</i> eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Ibrutinib-Arm beobachtet, welche im Median nach 1,9 Monaten eingetreten ist (Chlorambucil-Arm: 18,2 Monate) [HR (95 %-KI): 2,12 (1,083; 4,17); p = 0,028]. Bei einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten waren die Ergebnisse vergleichbar.</p> <p data-bbox="280 1125 1153 1157"><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACIT-Fatigue</u></p> <p data-bbox="280 1173 1153 1268">Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren ebenfalls Daten zum ersten Datenschnitt nach 18 Monaten <i>Follow-up</i> verfügbar.</p> <p data-bbox="280 1300 1153 1364">Tabelle 33: FACIT-Fatigue (18 Monate medianes <i>Follow-up</i>), „no go“-NEU -Population</p>	Fatigue, Verbesserung (MCID 20)			Verbesserung n (%)	19 (65,5)	8 (24,2)	OR (95 %-KI); p-Wert	5,94 (1,97; 17,92); 0,0016		RR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,4; 5,22); 0,0019		RD (95 %-KI); p-Wert	0,413 (0,19; 0,64); 0,0004		Monate, Median	1,9	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	3,15 (1,38; 7,2); 0,0066		Quelle: (4)			
Fatigue, Verbesserung (MCID 20)																										
Verbesserung n (%)	19 (65,5)	8 (24,2)																								
OR (95 %-KI); p-Wert	5,94 (1,97; 17,92); 0,0016																									
RR (95 %-KI); p-Wert	2,70 (1,4; 5,22); 0,0019																									
RD (95 %-KI); p-Wert	0,413 (0,19; 0,64); 0,0004																									
Monate, Median	1,9	n. e.																								
HR (95 %-KI); p-Wert	3,15 (1,38; 7,2); 0,0066																									
Quelle: (4)																										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ibrutinib (n=29)</th> <th>Chlorambucil (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">„no go“-NEU-Population</td> </tr> <tr> <td colspan="3">FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 4)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung n (%)</td> <td>23 (79,3)</td> <td>15 (45,5)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">4,60 (1,49; 14,24); 0,0081</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,75 (1,15; 2,65); 0,0090</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,339 (0,11; 0,56); 0,0032</td> </tr> <tr> <td>Monate, Median</td> <td>1,9</td> <td>18,2</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,822 (0,94; 3,52); 0,074</td> </tr> <tr> <td colspan="3">FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 6)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung n (%)</td> <td>17 (58,6)</td> <td>11 (33,3)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">2,83 (1,01; 7,97); 0,049</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,76 (0,99; 3,11); 0,073</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,25 (0,012; 0,49); 0,04</td> </tr> <tr> <td>Monate, Median</td> <td>2,8</td> <td>18,2</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,76 (0,82; 3,77); 0,15</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table>		Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)	„no go“-NEU-Population			FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 4)			Verbesserung n (%)	23 (79,3)	15 (45,5)	OR (95 %-KI); p-Wert	4,60 (1,49; 14,24); 0,0081		RR (95 %-KI); p-Wert	1,75 (1,15; 2,65); 0,0090		RD (95 %-KI); p-Wert	0,339 (0,11; 0,56); 0,0032		Monate, Median	1,9	18,2	HR (95 %-KI); p-Wert	1,822 (0,94; 3,52); 0,074		FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 6)			Verbesserung n (%)	17 (58,6)	11 (33,3)	OR (95 %-KI); p-Wert	2,83 (1,01; 7,97); 0,049		RR (95 %-KI); p-Wert	1,76 (0,99; 3,11); 0,073		RD (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,012; 0,49); 0,04		Monate, Median	2,8	18,2	HR (95 %-KI); p-Wert	1,76 (0,82; 3,77); 0,15		Quelle: (4)				
	Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)																																																				
„no go“-NEU-Population																																																						
FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 4)																																																						
Verbesserung n (%)	23 (79,3)	15 (45,5)																																																				
OR (95 %-KI); p-Wert	4,60 (1,49; 14,24); 0,0081																																																					
RR (95 %-KI); p-Wert	1,75 (1,15; 2,65); 0,0090																																																					
RD (95 %-KI); p-Wert	0,339 (0,11; 0,56); 0,0032																																																					
Monate, Median	1,9	18,2																																																				
HR (95 %-KI); p-Wert	1,822 (0,94; 3,52); 0,074																																																					
FACIT-Fatigue, Verbesserung (MCID 6)																																																						
Verbesserung n (%)	17 (58,6)	11 (33,3)																																																				
OR (95 %-KI); p-Wert	2,83 (1,01; 7,97); 0,049																																																					
RR (95 %-KI); p-Wert	1,76 (0,99; 3,11); 0,073																																																					
RD (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,012; 0,49); 0,04																																																					
Monate, Median	2,8	18,2																																																				
HR (95 %-KI); p-Wert	1,76 (0,82; 3,77); 0,15																																																					
Quelle: (4)																																																						
	Eine klinisch relevante Verbesserung (MCID 4) in der „no go“-2-																																																					

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>Population wurde bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms statistisch signifikant häufiger beobachtet als bei Teilnehmern des Chlorambucil-Arms (79,3 % gegenüber 45,5 %). Auch trat diese Verbesserung bei Teilnehmern unter Ibrutinib-Therapie nach 1,9 Monaten im Median auf, während eine Verbesserung im Chlorambucil-Arm nach 18,2 Monaten im Median auftrat. Das Hazard Ratio von 1,822 war jedoch statistisch nicht signifikant (p 0,074) (Tabelle 34).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Tabelle 34: Übersicht über unerwünschte Ereignisse (30 Monate medianes <i>Follow-up</i>)– „no go“-NEU-Population</p> <table border="1" data-bbox="275 890 1158 1370"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ibrutinib (n=29)</th> <th>Chlorambucil (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">„no go“-NEU-Population</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>29 (100)</td> <td>32 (97,0)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">n. b.</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,031 (0,97; 1,095); 1,00</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,030 (-0,028; 0,089); 0,31</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>1,0</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,16 (0,67; 2,004); 0,59</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches SUE</td> </tr> </tbody> </table>		Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)	„no go“-NEU-Population			Jegliches UE			UE n (%)	29 (100)	32 (97,0)	OR (95 %-KI); p-Wert	n. b.		RR (95 %-KI); p-Wert	1,031 (0,97; 1,095); 1,00		RD (95 %-KI); p-Wert	0,030 (-0,028; 0,089); 0,31		Wochen, Median	1,0	1,4	HR (95 %-KI); p-Wert	1,16 (0,67; 2,004); 0,59		Jegliches SUE			
	Ibrutinib (n=29)	Chlorambucil (n=33)																														
„no go“-NEU-Population																																
Jegliches UE																																
UE n (%)	29 (100)	32 (97,0)																														
OR (95 %-KI); p-Wert	n. b.																															
RR (95 %-KI); p-Wert	1,031 (0,97; 1,095); 1,00																															
RD (95 %-KI); p-Wert	0,030 (-0,028; 0,089); 0,31																															
Wochen, Median	1,0	1,4																														
HR (95 %-KI); p-Wert	1,16 (0,67; 2,004); 0,59																															
Jegliches SUE																																

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>UE n (%)</td> <td>22 (75,9)</td> <td>13 (39,4)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">4,84 (1,61; 14,53); 0,005</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,93 (1,20; 3,082); 0,0051</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,37 (1,37; 0,59); 0,0017</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>36,1</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,78 (0,89; 3,53); 0,10</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Therapieabbruch führten</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>5 (17,2)</td> <td>10 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,48 (0,14; 1,62); 0,24</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,57 (0,22; 1,47); 0,25</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">-0,13 (-0,34; 0,078); 0,22</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,39 (0,13; 1,15); 0,087</td> </tr> <tr> <td colspan="3">UE, die zum Tod führten</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>2 (6,9)</td> <td>2 (6,1)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,15 (0,15; 8,71); 0,89</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,14 (0,17; 7,57); 1,00</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,0084 (-0,12; 0,13); 0,89</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>n. e.</td> <td>n. e.</td> </tr> </table>	UE n (%)	22 (75,9)	13 (39,4)	OR (95 %-KI); p-Wert	4,84 (1,61; 14,53); 0,005		RR (95 %-KI); p-Wert	1,93 (1,20; 3,082); 0,0051		RD (95 %-KI); p-Wert	0,37 (1,37; 0,59); 0,0017		Wochen, Median	36,1	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	1,78 (0,89; 3,53); 0,10		UE, die zum Therapieabbruch führten			UE n (%)	5 (17,2)	10 (30,3)	OR (95 %-KI); p-Wert	0,48 (0,14; 1,62); 0,24		RR (95 %-KI); p-Wert	0,57 (0,22; 1,47); 0,25		RD (95 %-KI); p-Wert	-0,13 (-0,34; 0,078); 0,22		Wochen, Median	n. e.	n. e.	HR (95 %-KI); p-Wert	0,39 (0,13; 1,15); 0,087		UE, die zum Tod führten			UE n (%)	2 (6,9)	2 (6,1)	OR (95 %-KI); p-Wert	1,15 (0,15; 8,71); 0,89		RR (95 %-KI); p-Wert	1,14 (0,17; 7,57); 1,00		RD (95 %-KI); p-Wert	0,0084 (-0,12; 0,13); 0,89		Wochen, Median	n. e.	n. e.	
UE n (%)	22 (75,9)	13 (39,4)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	4,84 (1,61; 14,53); 0,005																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	1,93 (1,20; 3,082); 0,0051																																																										
RD (95 %-KI); p-Wert	0,37 (1,37; 0,59); 0,0017																																																										
Wochen, Median	36,1	n. e.																																																									
HR (95 %-KI); p-Wert	1,78 (0,89; 3,53); 0,10																																																										
UE, die zum Therapieabbruch führten																																																											
UE n (%)	5 (17,2)	10 (30,3)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	0,48 (0,14; 1,62); 0,24																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	0,57 (0,22; 1,47); 0,25																																																										
RD (95 %-KI); p-Wert	-0,13 (-0,34; 0,078); 0,22																																																										
Wochen, Median	n. e.	n. e.																																																									
HR (95 %-KI); p-Wert	0,39 (0,13; 1,15); 0,087																																																										
UE, die zum Tod führten																																																											
UE n (%)	2 (6,9)	2 (6,1)																																																									
OR (95 %-KI); p-Wert	1,15 (0,15; 8,71); 0,89																																																										
RR (95 %-KI); p-Wert	1,14 (0,17; 7,57); 1,00																																																										
RD (95 %-KI); p-Wert	0,0084 (-0,12; 0,13); 0,89																																																										
Wochen, Median	n. e.	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> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,82 (0,11; 5,95); 0,85</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3</td> </tr> <tr> <td>UE n (%)</td> <td>26 (89,7)</td> <td>21 (63,6)</td> </tr> <tr> <td>OR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">4,95 (1,23; 19,87); 0,024</td> </tr> <tr> <td>RR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,41 (1,058; 1,88); 0,020</td> </tr> <tr> <td>RD (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">0,26 (0,062; 0,46); 0,010</td> </tr> <tr> <td>Wochen, Median</td> <td>22,6</td> <td>10,1</td> </tr> <tr> <td>HR (95 %-KI); p-Wert</td> <td colspan="2">1,21 (0,68; 2,17); 0,52</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </table> <p>In der „no go“-Population (NEU) wurde für nahezu alle Teilnehmer ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ibrutinib vs. Chlorambucil: 100 vs. 97 %). Die Zeit bis zum Auftreten unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen. Bei Teilnehmern, die eine Therapie mit Ibrutinib erhielten, traten statistisch signifikant häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (75,9 vs. 39,4 %) [OR (95 %-KI): 4,84 (1,61; 14,53); p = 0,005] und unerwünschtes Ereignis vom CTC-Grad ≥ 3 [OR (95 %-KI): 4,95 (1,23; 19,87); p = 0,024] auf. Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, wurde zwischen den Studienarmen kein Unterschied beobachtet.</p>	HR (95 %-KI); p-Wert	0,82 (0,11; 5,95); 0,85		Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3			UE n (%)	26 (89,7)	21 (63,6)	OR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (1,23; 19,87); 0,024		RR (95 %-KI); p-Wert	1,41 (1,058; 1,88); 0,020		RD (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,062; 0,46); 0,010		Wochen, Median	22,6	10,1	HR (95 %-KI); p-Wert	1,21 (0,68; 2,17); 0,52		Quelle: (4)			
HR (95 %-KI); p-Wert	0,82 (0,11; 5,95); 0,85																												
Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3																													
UE n (%)	26 (89,7)	21 (63,6)																											
OR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (1,23; 19,87); 0,024																												
RR (95 %-KI); p-Wert	1,41 (1,058; 1,88); 0,020																												
RD (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,062; 0,46); 0,010																												
Wochen, Median	22,6	10,1																											
HR (95 %-KI); p-Wert	1,21 (0,68; 2,17); 0,52																												
Quelle: (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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zum Zuschnitt der Population 2 („no go“-Population) gewählten Kriterien sind hinreichend, um eine Population abzugrenzen, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt. Auch der neue Zuschnitt unter Berücksichtigung der vom IQWiG genannten Parameter bestätigt die Patientenpopulation und zeigt Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität. Die dargestellten Ergebnisse sind zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. In der Population 2 zu führte sie zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Für die Population 2 ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>In der Gesamtschau sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten im Teilanwendungsgebiet 2 nachzuweisen. Es ist unklar, inwiefern nur Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt, berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt.</p>
IQWiG, S. 27, Z. 1 bis Z. 9	<p><u>Umsetzung BSC in RESONATE-2</u></p> <p><i>„Schließlich bleibt festzustellen, dass alle Patienten des Vergleichsarms Chlorambucil erhielten. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ist daher nicht umgesetzt worden. Des Weiteren sind laut Studienpro-</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><i>tokoll Dosierungen von Kortikosteroiden zu > 20 mg Prednison (oder Äquivalent) pro Tag für länger als 7 Tage nicht erlaubt (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Diese Einschränkung würde beispielsweise die Behandlung einer autoimmunhämolytischen Anämie limitieren, bei der Dosierungen von 1 mg/kg pro Tag über mehrere Wochen üblich sind [21].“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Grundsätzlich war in der Studie RESONATE-2 die Verwendung von gebräuchlichen supportiven Therapien erlaubt. Ebenso war eine Versorgung mit Wachstumsfaktoren und Blutprodukten in Übereinstimmung mit den ASCO-Leitlinien (13) zulässig. Des Weiteren wurde die im Sinne von BSC angewandte Chlorambucil-Therapie im verwendet.</p> <p>Die Verwendung von Kortikosteroiden mit einer Dosierung äquivalent zu > 20 mg Prednison für länger als 7 Tage war zwar laut Protokoll nicht erlaubt, jedoch war für Studienteilnehmer, bei denen Autoimmun-Komplikationen auftraten eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation sowie eine Rücksprache mit dem medizinischen Monitor vorgesehen, so dass Studienteilnehmer auch in diesen Fällen adäquat behandelt wurden.</p> <p>In der no go-Studienpopulation traten im Studienverlauf keine Fälle einer autoimmunhämolytischen Anämie auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Studie RESONATE-2 ist auch aus dem Grund nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens in der vorliegenden Teilpopulation geeignet, dass Chlorambucil keine geeignete Umsetzung einer Best-Supportive-Care-Behandlung für alle hier betrachteten Patienten ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist definiert als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dem entspricht die im Vergleichsarm der RESONATE-2 verbindlich vorgegebene Behandlung mit dem Zytostatikum Chlorambucil nicht. Zum einen fand keine Wahl der Therapie</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)
	Die Umsetzung einer <i>bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität</i> war in der RESONATE-2-Studie gegeben.	mit dem Ziel einer patientenindividuell optimierten Behandlung statt und zum anderen ist die Behandlung mit einem wirksamen, lange Zeit als Standard in der Behandlung geltendem Zytostatikum für einen Großteil der Patienten nicht als unterstützende Behandlung zu werten.

Literaturverzeichnis

1. ClinicalTrials.gov. Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT02048813). 2016.
2. European Medicines Agency. Assessment Report Imbruvica. 2016.
3. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
4. Janssen-Cilag GmbH. PCYC-1116-CA (RESONATE-2) Nachberechnungen zur Stellungnahme. 2016.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3835-49.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Supplementary Appendix - Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12).
9. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4.
10. GlaxoSmithKline. Studienprotokoll, Statistical Analysis Plan, Studienbericht OMB110911 (COMPLEMENT 1). 2013.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) 2014 [Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@view/html/index.html].
12. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
13. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	21.10.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie möchte im Rahmen der Nutzenbewertung, die am 4. Oktober 2016 zum Verfahren von Ibrutinib (2016-07-01-D-249) veröffentlicht wurde, zu folgenden Themen Stellung nehmen (1):</p> <p><i>Chlorambucil als geeignete Umsetzung für eine Therapie im Rahmen der Best Supportive Care (BSC)</i></p> <p><i>Vorliegen der Endpunkte zur Nutzendimension Morbidität</i></p> <p>1. Chlorambucil Monotherapie in der BSC</p> <p>Chlorambucil in der Monotherapie gilt für eine komorbide Patientenpopulation als anerkannter und oft eingesetzter Vergleichsarm in randomisierten kontrollierten Studien. Beispiele sind die COMPLEMENT 1 Studie (Chlorambucil vs. Chlorambucil plus Ofatumumab) sowie die CLL5-Studie (2, 3). Auch eine systematische Metaanalyse ergab, dass Chlorambucil ein akzeptables Chemotherapeutikum für unfitte CLL-Patienten darstellt (4). Chlorambucil Monotherapie erzielt auch ohne Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper befriedigende Ansprechraten zwischen 31 und 72 %. Bis auf den Vergleich zwischen Chlorambucil und Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab in der CLL11 Studie konnte außerdem keine Hinzunahme eines Antikörpers im Vergleich zu Chlorambucil Monotherapie einen Überlebensvorteil zeigen (5, 6). Chlorambucil Monotherapie kann daher als Vergleichstherapie im Rahmen einer BSC eingesetzt werden, wenn</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist definiert als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dem entspricht die im Vergleichsarm der RESONATE-2 verbindlich vorgegebene Behandlung mit dem Zytostatikum Chlorambucil nicht. Zum einen fand keine Wahl der Therapie mit dem Ziel einer patientenindividuell optimierten Behandlung statt und zum anderen ist die Behandlung mit einem wirksamen, lange Zeit als Standard in der Behandlung geltendem Zytostatikum für einen Großteil der Patienten nicht als unterstützende Behandlung zu werten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten aufgrund von Komorbiditäten für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet erscheinen.</p> <p>2. Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Nutzenbewertung, dass „[...]der pU lediglich zu 2 Endpunktkategorien (Mortalität und Nebenwirkungen) Daten zu patientenrelevanten Endpunkten im indirekten Vergleich vor[legt]“. Dieser Aussage können wir nicht folgen, da in den vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleichen Ergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen vorliegen (vgl. (7) S. 27 f). Diese Endpunkte werden zur Nutzenkategorie Morbidität gezählt.</p> <p>a. Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Nach Ansicht von Experten stellt PFS in der CLL-Therapie einen validen Studienendpunkt dar (8). Neben dem möglichen Ereignis Tod definiert PFS ebenso das erneute Fortschreiten der Erkrankung nach einem erfolgten Ansprechen (8, 9). Die Kriterien für einen Krankheitsprogress bilden allesamt patientenrelevante Symptome: Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie (sehr häufiges Auftreten), Übergang in eine aggressivere Form und Lymphozytose. Als Beispiel seien Lymphadenopathien genannt, die nicht nur meist schmerzhaft sind, sondern den Patienten mit seiner Erkrankung konfrontieren. Die Organvergrößerungen beeinträchtigen das Wohlbefinden des Patienten. Des Weiteren bedeutet ein Progress eine direkte Konfrontation mit einem mögli-</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern jeweils mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte besteht hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen tödlichen Ausgang der Erkrankung, der für den Patienten durch den Progress greifbarer wird. Umgekehrt heißt progressionsfreies Überleben, dass der Patient nicht mit dieser möglicherweise fatalen Folge der CLL konfrontiert wird.</p> <p>b. Patientenrelevanz des Endpunktes Gesamtansprechrates (ORR)</p> <p>Das Gesamtansprechen (gemäß iwCLL-Leitlinien) setzt sich zusammen aus der kompletten Remission und der partiellen Remission (9). Das Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission wird in den iwCLL-Leitlinien als klinisch bedeutsam für den Patienten eingestuft (8).</p> <p>Die definitionsgemäß erfassten Parameter stellen allesamt patientenrelevante Endpunkte dar: die Reduktion der Lymphadenopathie um mindestens 50%, Reduktion der Leber- und Milzgröße um mindestens 50%, Absenken der Lymphozytenzahl um mindestens 50% im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn, Verbesserung der Knochenmarksfunktion im Vergleich zu Therapiebeginn sowie weitgehende Normalisierung der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins bzw. eine mindestens 50%ige Verbesserung im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn. Auch das Verschwinden der B-Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) ist für Patienten von großer Bedeutung. Das Erreichen einer Remission führt zu einem gesteigerten Wohlbefinden, geringerer Fatigue sowie ein geringeres Risiko von Komplikationen und relevanten Begleiter-</p>	<p>Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankungen (8-13). Das Risiko von Blutungen wird in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozytenzahl eliminiert. Durch die Normalisierung der Neutropenie wird das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Sepsen reduziert (8, 14, 15).</p> <p>Darüber hinaus scheint sich die Qualität des Ansprechens in zeitabhängige Variablen umzusetzen: In der CLL8-Studie der DCLLSG konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer kompletten Remission auch ein besseres progressionsfreies Überleben und sogar Gesamtüberleben haben (16).</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass sowohl das progressionsfreie Überleben, als auch die Gesamtansprechrates aus den oben genannten Gründen als patientenrelevante Endpunkte in der Bewertung berücksichtigt werden sollten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2016 [letzter Zugriff am 5. Oktober 2016]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1605/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.
2. B. F. Eichhorst, Busch R., Stilgenbauer S., Stauch M., Bergmann M. A., Ritgen M., et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
3. P. Hillmen, Robak T., Janssens A., Babu K. G., Kloczko J., Grosicki S., et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
4. L. Vidal, Gurion R., Ram R., Raanani P., Bairey O., Robak T., et al. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(9):2047-57.
5. S. Lepretre, Dartigeas C., Feugier P., Marty M., Salles G. Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):852-65.
6. V. Goede, Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C. M., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
7. Cilag Janssen. Modul 4A IMBRUVICA® als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) 2016 [letzter Zugriff am 7. Oktober 2016]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1603/2016-06-23_Modul4A_Ibrutinib.pdf.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. C. Maurer, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
13. C. M. Wendtner. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(22):1162-5.

14. 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.
15. 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.
16. 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.

5.3 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	24.Oktober 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib/Imbruvica >> 2016-07-01-D-249
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem Verfahren 2016-07-01-D-249 Ibrutinib neues Anwendungsgebiet werden 2 Verfahren in einem abgehandelt.</p> <p>Zum einen wird über die neue Indikation „CLL 1st Line“ und zum anderen über das Überspringen der 50 Mio Euro Grenze und damit der nach Verfahrensordnung des G-BA implizierte Verlust des Orphan Drug Status verhandelt.</p> <p>Ist die Vermischung nach der Verfahrensordnung statthaft?</p> <p>Das neue Indikationsfeld hat nur einen geringen Beitrag zu dem Überspringen der 50 Millionen Umsatzgrenze generiert. Mit den marktüblichen Umsatzzahlen ist ein Nachweis des Beitrags der neuen Indikation, die seit 01. Juli zugelassen ist, in dem Jahresumsatz bis 1 Juli 2016 nur schwierig darstellbar.</p> <p>Aus diesem Grund sollte dieses Verfahren in zwei Verfahren getrennt werden.</p> <p>Verfahren 1: neue Indikation CLL, und da Ibrutinib ein Orphan Drug ist, erhält es einen Zusatznutzen und es wird über die Höhe des Zusatznutzens entschieden</p> <p>Verfahren 2: Überspringen der 50 Millionen Euro Umsatzschwelle und damit die Bewertung in den bisher vorliegenden Indikationen „CLL 2nd Line“ und „Morbus Waldenström“</p>	<p>Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ibrutinib wird in drei Monaten erneut in die Nutzenbewertung aufgerufen, da in der Kombination mit Bendamustin und Rituximab die 50 Milli-</p>	

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>onen Euro Grenze erneut überschritten wurde.</p> <p>Wir bitten den G-BA dezidiert die Umsatzzahlen nach Kombinationspartner und Monotherapie zu trennen und transparent zu veröffentlichen. Die Marktüblichen Daten zeigen, dass Ibrutinib gesamt über 50 Millionen Euro Umsatz erzielt. Allerdings überspringt Ibrutinib Mono und Ibrutinib Kombinationstherapie nicht jeweils die 50 Millionen Euro Grenze.</p> <p>Zudem stellt sich die Frage, inwieweit eine erneute Nutzenbewertung aufgrund der 50 Millionen Grenze verfahrenstechnisch sinnvoll ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 **Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.**

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib / Imbruvica® (neues Anwendungsgebiet, nach Überschreiten der Umsatzgrenze)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) wird jetzt für die Erstlinientherapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie durchgeführt. Das Verfahren wird kombiniert mit der gesetzlich vorgesehenen Reevaluation für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status, die die im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze von 50 Mio EUR überschritten haben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ibrutinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>neu diagnostiziert, für FCR geeignet</td> <td>FCR</td> <td></td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>neu diagnostiziert, für FCR nicht geeignet</td> <td>Chemoimmuntherapie nach Wahl des Arztes</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Für Chemoimmuntherapie nicht geeignet, keine del 17p oder TP53 Mutation</td> <td>BSC</td> <td>Beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: n.q. – nicht quantifizierbar, pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	neu diagnostiziert, für FCR geeignet	FCR			nicht belegt		neu diagnostiziert, für FCR nicht geeignet	Chemoimmuntherapie nach Wahl des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt		Für Chemoimmuntherapie nicht geeignet, keine del 17p oder TP53 Mutation	BSC	Beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt		
Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG																														
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																													
neu diagnostiziert, für FCR geeignet	FCR			nicht belegt																														
neu diagnostiziert, für FCR nicht geeignet	Chemoimmuntherapie nach Wahl des Arztes	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt																														
Für Chemoimmuntherapie nicht geeignet, keine del 17p oder TP53 Mutation	BSC	Beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt																														

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib gehört zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, die jemals bei CLL-Patienten in großen, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. • Ibrutinib führte zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, sowie zu einer hohen Remissionsrate. Ibrutinib ist eine Alternative für unfitte Patienten ≥ 65 Jahre. • Für eine Nutzenbewertung von Ibrutinib in der Erstlinientherapie jüngerer Nicht-Hochrisikopatienten CLL liegen keine geeigneten Studiendaten vor. • Aufgrund weiterer Daten empfehlen wir Ibrutinib in der Erstlinientherapie für Hochrisiko-Patienten mit del17p/TP53-Mutation. <p>Weitere multizentrische, randomisierte Studien zum direkten Vergleich von Ibrutinib mit verschiedenen Formen der Chemoimmuntherapie wurden initiiert. Ergebnisse liegen noch nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].</p> <p>Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem middle-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
ren Erkrankungsalter.																			
<p>3. Stand des Wissens</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>In der Erstlinientherapie der CLL hatte es über mehrere Jahrzehnte wenig Fortschritt gegeben, die Gesamtüberlebenszeit der Patienten wurde durch neue Arzneimittel wenig beeinflusst. Das änderte sich Ende der 90er Jahre mit der Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab. In den letzten Jahren hat die FDA 6, die EMA bisher 5 neue Arzneimittel für die Therapie der CLL zugelassen, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Neue Arzneimittel bei der chronischen lymphatischen Leukämie</p> <table border="1" data-bbox="138 1098 1451 1359"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Monoklonale Antikörper</td> <td>Ofatumumab</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Obinutuzumab</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Kinase-Inhibitoren</td> <td>Ibrutinib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		EMA	FDA	Monoklonale Antikörper	Ofatumumab	X	X	Obinutuzumab	X	X	Kinase-Inhibitoren	Ibrutinib	X	X		
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung															
	EMA	FDA																	
Monoklonale Antikörper	Ofatumumab	X	X																
	Obinutuzumab	X	X																
Kinase-Inhibitoren	Ibrutinib	X	X																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Idelalisib	X		X	
	Venetoclax			X	
<p>Der aktuelle Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie [2]</p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart details the selection of first-line therapy for CLL based on symptom status and fitness. It starts with 'asymptomatisch' (asymptomatic) and 'symptomatisch' (symptomatic). Asymptomatic patients are categorized as 'alle' (all), leading to 'w & w¹'. Symptomatic patients are categorized by fitness: 'fit (go go)', 'unfit (slow go)', and 'gebrechlich (no go)'. 'fit (go go)' patients are further divided by genetic markers (TP53mut²) and age (<65 Jahre³ vs >65 Jahre³). 'unfit (slow go)' patients are also divided by genetic markers. 'gebrechlich (no go)' patients receive BSC⁴. Therapies include FCR⁴, BenR⁴, Ibr⁴ or IdeR⁴, Obi-Cb⁴ or Ofa-Cb or R-Ben, and Ibr⁴ or IdeR⁴. Outcomes are CR/PR⁵ (leading to 'w & w¹') or SD/PD⁵ (leading to 'Zweitlinientherapie').</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p><input type="checkbox"/> palliativer Therapieansatz; <input type="checkbox"/> kurativer Therapieansatz;</p> <p>¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² Deletion (17p13) oder TP53 Mutation; ³ Therapie: Ben - Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab; ⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁵ bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Ibrutinib</p> <p>Ibrutinib ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei CLL-Patienten wurde zuerst in einer Phase Ib Studie [3], dann in mehreren, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien getestet [4, 5, 6]. Die Daten der publizierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zu Ibrutinib bei CLL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Byrd, 2014 [4], Dossier RESONATE</td> <td>ab Zweitlinien- therapie</td> <td>Ofatumumab</td> <td>Ibrutinib</td> <td>391</td> <td>4 vs 46⁶ p < 0,001</td> <td>8,1 vs n.e.⁹ 0,22⁷ p < 0,001</td> <td>n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046</td> </tr> <tr> <td>Chanan-Khan, 2016</td> <td>ab Zweitlinien- therapie</td> <td>Bendamustin Rituximab</td> <td>Bendamustin Rituximab +</td> <td>598</td> <td>68,3 vs 83</td> <td>13,3 vs n.e. 0,2</td> <td>n.e. vs n.e. 0,55</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	Byrd, 2014 [4], Dossier RESONATE	ab Zweitlinien- therapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	4 vs 46 ⁶ p < 0,001	8,1 vs n.e. ⁹ 0,22 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046	Chanan-Khan, 2016	ab Zweitlinien- therapie	Bendamustin Rituximab	Bendamustin Rituximab +	598	68,3 vs 83	13,3 vs n.e. 0,2	n.e. vs n.e. 0,55						
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)																								
Byrd, 2014 [4], Dossier RESONATE	ab Zweitlinien- therapie	Ofatumumab	Ibrutinib	391	4 vs 46 ⁶ p < 0,001	8,1 vs n.e. ⁹ 0,22 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,475 p = 0,046																								
Chanan-Khan, 2016	ab Zweitlinien- therapie	Bendamustin Rituximab	Bendamustin Rituximab +	598	68,3 vs 83	13,3 vs n.e. 0,2	n.e. vs n.e. 0,55																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
[5]			Ibrutinib		p < 0,0001	P < 0,0001		
HELIOS								
Burger, 2016 [6]	Erstlinientherapie, ≥65 Jahre	Chlorambucil	Ibrutinib	269	35 vs 86 p < 0,001	18,9 vs n.e. 0,16 P < 0,001	n.e. vs n.e. 0,16 p = 0,001	
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht;</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ibrutinib bei CLL</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombination von Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR) festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, empfehlen wir eine andere Chemoimmuntherapie. Hintergrund ist eine erhöhte Rate infektiöser Komplikationen bei der Behandlung älterer Patienten mit FCR.</p> <p>Die Chlorambucil-Monotherapie stellte bei älteren Patienten mit CLL über viele Jahre den Standard in der Erstlinientherapie dar. Deshalb wurden die neuen Formen der Chemoimmuntherapie gegen Chlorambucil getestet. Das war auch der übliche und geforderte Vergleichsstandard bei Start der RESONATE-2-Studie.</p>	<p>Die Kombination einer Chemotherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Erstlinienbehandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dabei sind, je nach Allgemeinzustand des Patienten, verschiedene Kombinationen etabliert.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der Studien PCYC-1115-CA (RESONATE-2). In RESONATE-2 wurden Patienten >65 Jahre mit bisher unbehandelter CLL zwischen Ibrutinib und Chlorambucil randomisiert. Patienten mit del(17p13) bzw. TP53-Mutation waren ausgeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 73 Jahren. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Switching (Crossover) war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-</p>	<p>Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Review-Journal publiziert [6].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings ist die Auswertung schwierig wegen des langen natürlichen Verlaufs der Erkrankung, der inzwischen vielfältigen Optionen in der Postprogressionstherapie nach der Erstlinie und wegen anderer, nicht-CLL bedingter Todesursachen.</p> <p>Ibrutinib ist Chlorambucil deutlich überlegen. In RESONATE-2 war die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der ersten Auswertung nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten und auch bei der zweiten Auswertung nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung lag der Hazard Ratio bei 0,16, bei der zweiten Auswertung bei 0,44.</p> <p>Switching (Crossover) war im Studiendesign vorgesehen. Bei Progress waren zum Zeitpunkt der ersten Auswertung 33 Patienten (25%), bei der zweiten 56 Patienten (41%) aus dem Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm gewechselt. Dieser Effekt kann zur Unterschätzung der Überlebenszeitverlängerung beitragen.</p> <p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt der Analyse lag das mediane progressionsfreie Überleben im Chlorambucil-Arm bei 18,9 Monaten, im Ibrutinib-Arm war es noch nicht erreicht. Das progressionsfreie Überleben wurde durch Ibrutinib gegenüber Chlorambucil mit einem Hazard Ratio von 0,16 in einem Maße verlängert, wie wir es nur sehr selten bei neuen Arzneimitteln in der Onkologie sehen.</p> <p>Die Rate hämatologischer Remissionen war im Ibrutinib-Arm der RESONATE-2-Studie signifikant höher als im Chlorambucil-Arm (90,0 vs 29,3%)</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern jeweils mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte besteht hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30-, des EQ-5D-5L- und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erfasst. Diese Fragebögen sind validiert. Die Rücklaufquote in der RESONATE-2-Studie lag bis einschl. des 12. Therapiezyklus bei >80%, in den ersten Therapiezyklen bei >90%.</p> <p>Bei den verschiedenen Parametern der Lebensqualität fanden sich nur wenige Unterschiede in der Gesamtstudienpopulation.</p>	<p>Darüber hinaus wurden das Ansprechen, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und FACIT-Fatigue erhoben. Zum maßgeblichen Auswertungszeitpunkt betrug die mediane Beobachtungszeit der Patienten 18,4 Monate. Im Anschluss an die Studie war es auch für Patienten im Vergleichsarm möglich an der offenen Extensionsstudie PCYC-1116-CA teilzunehmen, in der die Patienten nach Maßgabe des Arztes weiterbehandelt wurden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der RESONATE-2-Studie waren Neutropenie (10%), Anämie (6%), Hypertonie (4%), Pneumonie (4%) und Diarrhoe (4%), Exanthem (3%), Thrombozytopenie (3%), abdominelle Schmerzen (3%), Hyponatriämie (3%), febrile Neutropenie (2%), Pleuraerguss (2%), Fatigue (1%) und Synkope (1%). Nur die Diarrhoe und die Hypertonie waren mit Ibrutinib assoziiert. Neutropenie, Anämie und Fatigue traten im Chlorambucil-Arm häufiger als im Ibrutinib-Arm auf.</p>	<p>Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht stellt initial fest, dass seitens des pharmazeutischen Unternehmers entweder keine oder nicht geeignete Daten zum Vergleich von Ibrutinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden. Entsprechend wird für jede der drei Subgruppen „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.</p> <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ibrutinib gehört, zusammen mit Idelalisib und Venetoclax, zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL-Patienten, die wir jemals gesehen haben. Ibrutinib ist sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie wirksam. In der Zulassungsstudie RESONATE-2 wurde sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben jeweils ein Hazard Ratio von 0,16 berechnet, außergewöhnlich positive Ergebnisse. Auch der Vergleich der Remissionsraten (90,0 vs 29,3%) belegt den qualitativen und quantitativen Sprung, der durch Ibrutinib bei der Therapie der CLL erreicht wird. Spätere Auswertungen der Gesamtüberlebenszeit werden aufgrund der steigenden Zahl von Patienten, die protokollgerecht vom Chlorambucil- in den Ibrutinib-Arm wechseln,</p>	<p>Population 1a) Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt, keine direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, vorgelegt. Für adjustierte indirekte Vergleiche geeignete Studien konnten ebenso wenig identifiziert werden.</p> <p>Population 1b) In der Gesamtschau sind nicht alle Kriterien für einen adäquaten indirekten Vergleich erfüllt. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Kriterien, sodass die vorgelegten Nachweise nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ibrutinib bei Patienten mit CLL, für die eine nicht auf Fludara-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>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>vermutlich eine zunehmende Konvergenz der Kurven zeigen.</p> <p>Die Schwachstelle bei dieser Nutzenbewertung ist nicht das neue Arzneimittel, sondern die Zulassung. Ibrutinib wurde breit für die Erstlinientherapie der CLL zugelassen, obwohl die Zulassungsstudie nur Patienten ≥ 65 Jahre einschloss. Deshalb empfehlen wir das Ibrutinib in der Erstlinientherapie nur bei unfitten Patienten ≥ 65 Jahre und bei Hochrisikopatienten, definiert durch del17p/TP53-Mutation. Studien zum direkten Vergleich von Ibrutinib mit Formen der Chemoimmuntherapie wurden initiiert.</p>	<p>bin basierende Chemoimmuntherapie geeignet ist, berücksichtigt werden können.</p> <p>Population 2) In der Gesamtschau sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ibrutinib bei Patienten im Teilanwendungsgebiet 2 nachzuweisen. Es ist unklar, inwiefern nur Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt, berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt.</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
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al.: Targeting BTK with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 369:32-42, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
4. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa140037
5. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 17:200-211, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9
6. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al.: Ibrutinib as initial therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373:2425-2437, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Ibrutinib (Imbruvica®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ibrutinib (Imbruvica®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ibrutinib im neuen Anwendungsgebiet ist als Einzelsubstanz indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Ausgehend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA unterteilt das IQWiG seine Nutzenbewertung in (1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab) infrage kommt (zweckmäßige Vergleichstherapie: FCR) bzw. (1b) eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes) sowie (2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen (zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care).</p> <p>Für alle drei Fragestellung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (1a) habe der Hersteller keine Daten vorgelegt. Für (1b) stuft das IQWiG alle drei vorgelegten indirekten Vergleiche als nicht geeignet ein. Dies wird insb. mit einer geringen Ähnlichkeit der herangezogenen Studien sowie der fehlenden</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet. Die für (2) vorgelegte direkt vergleichende Studie stuft das IQWiG als ungeeignet ein. Nach Auffassung des IQWiG könne für die Studie davon ausgegangen werden, dass die Patienten, entgegen der Fragestellung, für eine alternative Chemo-Immuntherapie infrage gekommen wären. Zugleich wird die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bemängelt, da alle Patienten im Kontrollarm Chlorambucil erhielten.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Ihre Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

[2] IQWiG: Allgemeine Methoden 4.2

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 7. November 2016
von 10.55 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVieDeutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Glogger
Frau Dr. Wrisch

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

Herr PD Dr. Eisele
Herr Dr. Goebel
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Tomeczkowski

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof.Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir starten mit der zweiten Anhörung des heutigen Tages. Es geht jetzt um den Wirkstoff Ibrutinib, Handelsname Imbruvica. Pharmazeutischer Unternehmer ist die Janssen-Cilag GmbH.

Ich weiß, Sie alle kennen das Prozedere; aber ich muss es hier im Grunde genommen ganz formell für das Protokoll immer wieder festhalten. Ich gehe erst einmal die Teilnehmerliste durch. Ich begrüße von Janssen-Cilag Herrn Privatdozenten Dr. Eisele – er ist da; ich sehe ihn –, dann Herrn Dr. Goebel – er ist anwesend –, Herrn Dr. Sindern – ihn habe ich gesehen – sowie Herrn Dr. Tomeczkowski – ja –, dann von AbbVie Deutschland Frau Glogger – sie ist da –, ebenso Frau Dr. Wrisch – ja. Weiter stehen auf der Liste Herr Dr. Erdmann von Medac – er ist auch anwesend und war eben schon da –, Herr Professor Wörmann – ihn habe ich schon begrüßt – und wie eben Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Herzlich willkommen!

Sie kennen das Prozedere: Es wird Wortprotokoll geführt, es gibt eine Tonbandaufnahme. Meine Bitte ist trotzdem, dass Sie dann, wenn Sie einen Beitrag zur Diskussion leisten, Ihren Namen sowie das Unternehmen oder die Institution nennen, die Sie vertreten. Dann können wir insofern einsteigen. Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der nicht in Berlin ist. Daher hat er mich gebeten, ihn zu vertreten.

Der Anhörung liegt eine IQWiG-Nutzenbewertung zu den verschiedenen Populationen insgesamt zugrunde. Nach meiner Übersicht gibt es kein Testat für einen Zusatznutzen. Es werden verschiedene Dinge infrage gestellt. Janssen-Cilag hat sich dazu geäußert. Es geht bei der Population 1a um die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse insbesondere aus der RESONATE-2-Studie; das wird von der EMA angenommen, aber infrage gestellt. Bei Population 1b geht es insbesondere um die Frage der Einschätzung des IQWiG, ob die zVT richtig umgesetzt ist, und dann noch einmal um einen neuen Datenschnitt der RESONATE-2-Studie. Meines Erachtens müssten wir uns mit diesen Themen insgesamt beschäftigen. Bei der Population 2 sind noch einmal neue Daten nachgereicht worden. Meine Bitte wäre dann, das noch einmal zu thematisieren, ohne dass die Stellungnahmen vorgelesen werden.

Uns interessieren insbesondere Ergebnisse aus den neuen Datenschnitten, dann andere Aussagen zum Zusatznutzen bei den Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommen, ebenso die Frage, inwieweit Chlorambucil für diese Patienten eine geeignete Umsetzung der zVT „Best Supportive Care“ ist. Das sind die beiden wesentlichen Fragen. Meine Bitte wäre, sich dazu noch einmal zu äußern.

Sie kennen das Prozedere bei den Anhörungen, dass in der Regel der pU mit einer grundsätzlichen Stellungnahme anfängt. – Ich gehe davon aus, Sie wollen das Verfahren genauso fortsetzen. Wer von Ihnen fängt an? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Wir werden gerne auf einige Punkte, die Sie auch schon angesprochen haben, jetzt direkt eingehen.

Bevor ich beginne, möchte ich kurz die Kollegen vorstellen, die zusammen mit mir in der Anhörung für Ihre Fragen zur Verfügung stehen. Da ist zunächst Herr Dr. Jörg Tomeczkowski, den Sie schon aus vielen Anhörungen kennen und der bei Janssen hauptverantwort-

lich für die Erstellung der Nutzenbewertungsdossiers für Ibrutinib zuständig ist. Sodann sitzt zu meiner Linken Herr Privatdozent Dr. Lewin Eisele, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, der die methodischen Fragen bearbeitet, und neben mir Herr Dr. Benjamin Goebel, ebenfalls Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie aus der medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die Abteilung für Marktzugang bei Janssen.

Ibrutinib ist der erste zugelassene Inhibitor der Bruton-Tyrosin-Kinase. Sie spielt eine zentrale Rolle in der B-Zell-Rezeptor-Signalkaskade. Durch die Blockade dieser Signalkaskade kann Ibrutinib im Gegensatz zu chemotherapiebasierten Therapieregimen gezielt das Tumorstromwachstum bei B-Zell-Erkrankungen angreifen.

Ibrutinib wurde bereits in Bezug auf die Chronische Lymphatische Leukämie, auf das Mantelzell-Lymphom sowie auf Morbus Waldenström in drei verschiedenen B-Zell-Erkrankungen zugelassen, womit sich der G-BA ja erst kürzlich befasst hat. In der nun bereits dritten Nutzenbewertung für Ibrutinib geht es um die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit einer Ibrutinib-Monotherapie.

Die CLL ist die häufigste Leukämieform bei älteren Patienten, und die Inzidenz ist mit dem Alter zunehmend. In der Systematik der Lymphome wird die CLL zu den niedrigmalignen Lymphomen gezählt, die vielfach indolent verläuft. Der Verlauf der CLL kann sich allerdings individuell sehr unterscheiden. Ein Teil der Patienten benötigt lebenslang keine Therapie infolge der CLL, und viele Patienten versterben an anderen Ursachen als der CLL. Ein anderer Teil dagegen leidet unter einem aggressiven Tumorstromwachstum und hat eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung.

Forschungsbedarf besteht daher besonders für Patienten mit schlechten Prognosefaktoren, damit auch Patienten mit hohem Risikoprofil in Zukunft eine vergleichbare Lebenserwartung haben wie CLL-Patienten, die niemals behandlungsbedürftig werden. Ibrutinib ist hier sicherlich ein Kandidat, um künftig eine noch wichtigere Rolle in der CLL-Therapie einzunehmen. Auch die Erstlinientherapie der CLL ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Unter insgesamt über 190 in ClinicalTrials.gov aufgeführten Studien mit Ibrutinib befinden sich derzeit über 25 Phase-III-Studien, darunter sechs in der Behandlung therapienaiver CLL-Patienten mit Ibrutinib in Kombination oder in Monotherapie.

Bereits in die Leitlinie aufgenommen und hochrelevant für die Therapie ab der ersten Linie ist die Deletion des kurzen Armes an Chromosom 17 bzw. die Mutation des TP53-Gens. Bei Patienten mit dieser zytogenetischen Anomalie wird Ibrutinib bereits in der Leitlinie der DGHO für die Erstlinientherapie empfohlen. Der G-BA hat erst kürzlich einen Zusatznutzen von Ibrutinib für die Patienten mit del17p- bzw. TP-53-Mutation anerkannt. Aufgrund des besonderen therapeutischen Bedarfs bei diesen Patienten ist die Zulassung der EMA durch Übertragung der Evidenz für die Therapie mit Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten mit einer 17p-Deletion auf die unbehandelten Patienten erfolgt.

Eine vergleichbare Situation liegt im heute zu besprechenden Anwendungsgebiet vor. In der der Zulassung für die Erstlinie zugrunde liegenden Studie, der RESONATE-2, wurden keine Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab geeignet waren. Dennoch hat die EMA die Zulassung für alle unbehandelten Patienten mit CLL erteilt. Es war der EMA hinreichend plausibel, dass Ibrutinib mindestens so gut wirkt wie FCR. Die EMA kommt zu diesem Schluss durch einen Vergleich der RESONATE-2-Studie mit Ibrutinib mit den Ergebnissen aus der CLL-8-Studie für

FCR. In der CLL-8-Studie profitieren jedoch Patienten mit einem unmutierten Immunglobulin-HV-Gen signifikant weniger von FCR als die Patienten mit einem mutierten Gen. Unter Ibrutinib dagegen profitieren diese IgHV-unmutierten Patienten genauso wie mutierte. Sicherlich ist die Relevanz des IgHV-Status für die Therapieentscheidung derzeit nicht mit der 17p-Deletion vergleichbar. Dennoch ist der IgHV-Status ein anerkannter Risikofaktor für einen schnellen Progress. Es ist daher plausibel, dass Ibrutinib auch bei FCR-geeigneten Patienten eine Alternative mit Zusatznutzen darstellt.

Nun zu der schon erwähnten Studie RESONATE-2. Es handelt sich um den kontrollierten und randomisierten Vergleich mit Chlorambucil. Ibrutinib war in der Studie in allen Wirksamkeitsparametern einschließlich des Gesamtüberlebens überlegen. Man kann sagen, dass Ibrutinib eine noch nie da gewesene Potenz als Einzelsubstanz gegenüber Chlorambucil gezeigt hat.

Wir haben vor etwa einem Monat einen neuen Datenschnitt für die RESONATE-2 erhalten. Die Publikation dazu wird demnächst erfolgen. Wir haben praktisch alle Analysen aus dem Dossier neu berechnet und zusammen mit neuen, zusätzlichen Analysen in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Es liegen nun sämtliche Ergebnisse aus 30 Monaten medianer Follow-up-Zeit vor, wodurch die Aussagen und Vergleiche valider werden. Der neue Datenschnitt bestätigt die Überlegenheit der Ibrutinib-Therapie bei guter Verträglichkeit gegenüber Chlorambucil.

Hier müssen wir Sie allerdings um Verzeihung bitten, dass uns leider ein Fehler unterlaufen ist. Bei der Analyse der Nebenwirkungen, die wir in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, ist ein Fehler zum Nachteil von Ibrutinib unterlaufen. Wir werden Ihnen selbstverständlich die korrekten Analysen, bei denen dieser Nachteil von Ibrutinib dann nicht mehr vorhanden ist, nachreichen, was wir hiermit schon ankündigen wollen. Dafür bitten wir Sie noch einmal um Entschuldigung.

Die Studienpopulation der RESONATE-2 umfasst sowohl Patienten, die für eine andere Chemoimmuntherapie als FCR infrage kommen, als auch Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, was den Populationen 1b und 2 entspricht.

Voraussetzung für aussagekräftige Analysen ist, dass man die Patienten aus der Gesamtpopulation den beiden Teilpopulationen zuordnen kann. Wir haben dazu im Dossier ein Kriterium verwendet, das auf Alter und Komorbidität beruht. Im Dossier haben wir so eine „Slow-go“-Population für 1b und eine „No-go“-Population für 2 identifiziert, die wir für unsere Analysen genutzt haben. Das IQWiG hat in seinem Bericht auf weitere mögliche Kriterien wie Gesundheitsstatus oder Genom-Anomalien hingewiesen. Diese Kritik haben wir in der schriftlichen Stellungnahme aufgenommen und dementsprechend bei einem neuen Zuschnitt der Population 2 für die neuen Analysen weitere Komorbiditätsparameter sowie die physische Fitness der Patienten und den genetischen Status der CLL berücksichtigt.

In der Population 1b, für diejenigen Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, haben wir indirekte Vergleiche vorgelegt. Für diese Population konnte anhand des neuen Datenschnittes und unter Berücksichtigung der Kritik des IQWiG gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab/Chlorambucil besteht. Dieses Ergebnis wird durch einen ebenfalls statistisch signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben bestätigt. Dabei sind keine Nachteile bezüglich der Sicherheit festzustellen.

Uns ist sehr wohl bewusst, dass ein indirekter Vergleich mit Unsicherheit behaftet ist. Die Unsicherheit lässt sich allerdings abschätzen, und die verwendeten Studien RESONATE-2 und COMPLEMENT-1 sind aus unserer Sicht hinreichend ähnlich, sodass ein aussagekräftiger Vergleich möglich ist. Daher sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Mindestausprägung „beträchtlich“ in der Population 1b für Ibrutinib.

Kommen wir nun zu Population 2. Es handelt sich um eine kleine Gruppe von besonders behandlungsbedürftigen CLL-Patienten, die keine echte Behandlungsalternative haben. In dieser Population ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG kritisiert die Wahl von Chlorambucil als adäquaten Vertreter der zVT. Wir sehen dagegen im Einklang mit der Leitlinie der DGHO, dass Chlorambucil in angepasster Dosierung in einer supportiven Therapie enthalten sein kann. Damit liegt mit der RESONATE-2-Studie Evidenz für Ibrutinib aus einer direkt vergleichenden Studie gegen die zVT BSC für die Population 2 vor.

Die kumulative Chlorambucil-Dosis der „No-go“-Patienten in der RESONATE-2 war dabei deutlich niedriger als bei den restlichen Patienten der Studie. Dies belegt, dass Chlorambucil bei den „No-go“-Patienten tatsächlich in einer angepassten Dosierung eingesetzt wurde. Daher macht diese Analyse plausibel, dass die im Dossier verwendeten Kriterien zur Identifizierung der BSC-Patienten geeignet waren, um eine Aufteilung der Studienpopulation der RESONATE-2-Studie in Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet bzw. nicht geeignet waren, vorzunehmen.

Sowohl für die neu definierte Population als auch für die ursprüngliche „No-go“-Population zeigen sich eindrucksvolle Vorteile im progressionsfreien Überleben und im Gesamtansprechen. Die Patienten profitieren insbesondere durch eine Verbesserung ihrer Fatigue-Symptomatik. Hier sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ibrutinib.

Damit will ich meinen Vortrag zunächst beenden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. Ich habe gleich eine Frage an Sie: Wann werden diese Daten zu den Nebenwirkungen, die Sie jetzt gerade angekündigt haben, kommen?

Herr Dr. Sindern(Janssen): Wir würden sie Ihnen bis zum Mittwochabend zuschicken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Eine Frage gleich an Professor Wörmann: Wie sehen Sie das Thema Chlorambucil?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Problem mit der CLL und den ganzen neuen Medikamenten besteht darin, dass die Krankheit zu langsam ist. Die Krankheit läuft ja bei einigen Patienten über Jahre und Jahrzehnte, manche behandeln wir gar nicht. Es ist bei einer solchen langsam laufenden Krankheit immer schwierig, neue Arzneimittel kurzfristig zu evaluieren. Deswegen machen wir hier diese Klimmzüge und suchen uns diejenigen Patienten heraus, die besonders schwierig sind, diejenigen mit 17p-Deletion. Sie hatten noch einen anderen Marker, eben die IgHV-Mutation, angeschaut.

Zu dem Zeitpunkt, als die RESONATE-2-Studie anfang – sie ist ja unter Leitung eines deutschen Hämatologen, Herrn Burger, gestartet worden –, war ohne Frage Chlorambucil der richtige Standard. Die deutsche Studiengruppe hatte damals schon Daten, dass Rituximab in Kombination möglicherweise besser wäre. Das war aber noch nicht weltweit anerkannt. Das

lag auch daran, dass zum damaligen Zeitpunkt noch keine Überlebensdaten zugunsten von Rituximab vorlagen. Deswegen haben wir eine Studie gegen Chlorambucil gemacht, was wir damit auch mitgetragen haben.

Zum heutigen Stand ist Chlorambucil nicht mehr der Standard. Heute würden wir mit einer Anti-CD20-Antikörper-Gabe, also Rituximab, kombinieren, wobei ich durchaus folgenden Einwand erhebe: Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, denen wir kein Rituximab geben würden, bei denen wir in der Tat nur mit Chlorambucil anfangen. Das sind Patienten in deutlich schlechtem Allgemeinzustand. Der Nachteil von Rituximab ist Folgender: Es ist so wirksam, dass es am Anfang eine Art Zytokinsturm auslöst. Dadurch, dass im Blut massiv Zellen zerfallen, werden Patienten extrem belastet. Das kann man jungen Patienten zumuten; alten Patienten kann man das nicht zumuten. Das ist auch der Grund, warum es da eine gestaffelte Dosierung gibt.

Es gibt also noch eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen Chlorambucil heute bei schlechtem Allgemeinzustand der Best-Supportive-Care-Standard wäre. Für die Mehrzahl der Patienten trifft das nicht mehr zu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Gibt es Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe einige Fragen zu den Angaben in der Stellungnahme, aber auch jetzt erst noch einmal zu dem, was Sie gerade ausgeführt haben. Meine erste Frage: Sie haben gesagt, dass Daten zu unerwünschten Ereignissen zu Ibrutinib falsch wären. Was konkret meinen Sie?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): In den jetzt eingereichten Time-to-Event-Analysen wurde bei den Adverse Events, bei den Nebenwirkungen, der Zensierungszeitpunkt falsch gesetzt, und zwar wurde da sozusagen der Zeitpunkt der Last Observation, der letzte Beobachtungszeitpunkt, eingesetzt. Das führt insbesondere im Chlorambucil-Arm dazu, dass die Patienten weiter unter Risiko bleiben, obwohl überhaupt keine Treatment Emergent Adverse Events mehr auftreten können. Das ist zum Nachteil von Ibrutinib. Man erkennt das auch in den Kaplan-Meier-Kurven.

Dies haben wir jetzt bei der Neuberechnung korrigiert. Jetzt wird der richtige Zeitpunkt für die Zensierung eingesetzt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich das jetzt richtig verstehe, ist das also primär eine Änderung, die sich bezüglich der Zensierung auf den Vergleichsarm, den Chlorambucil-Arm, auswirkt, weil dort die Behandlung früher beendet worden ist. Aber Sie haben ja die unerwünschten Ereignisse über das Therapieende hinaus beobachtet. Das heißt, unter unerwünschten Ereignissen erfassen Sie ja nicht nur Nebenwirkungen, sondern auch zum Beispiel Komplikationen der Therapie, Symptome und sonstiges Hintergrundrauschen. Das, was Sie jetzt mit einer solchen Zensierung machen, besteht ja darin, dass Sie genau diese Dinge aus dem Chlorambucil-Arm herausnehmen, aber dadurch auch die Beobachtungszeit künstlich verkürzen und dies in der Kaplan-Meier-Analyse natürlich zum Nachteil für Chlorambucil wird. Ist das richtig?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Das wirkt sich hauptsächlich beim Chlorambucil-Arm aus. Das hängt damit zusammen, dass die Patienten, die Chlorambucil nehmen – – Wir schauen bei dieser Auswertung nach den Treatment Emergent Adverse Events, und dadurch, dass die Patienten mit Chlorambucil enden, stehen sie eben nicht mehr im Weiteren unter Risiko, ein Treatment Emergent Adverse Event zu bekommen, und dies wirkt sich eben zuungunsten von Ibrutinib aus –so würde ich das ausdrücken –, und das können wir so jetzt korrigieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Noch folgende Nachfrage dazu: Aber Sie haben doch auch in der Studie geplant und dargestellt, dass Sie die unerwünschten Ereignisse über das Therapieende hinaus erheben. Das ist doch richtig, oder?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die Frage beantworten? – Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich kann nur eine kurze Ergänzung vornehmen. – Wenn Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven angucken, Herr Kaiser, dann sehen Sie, dass die Patienten weitergeführt wurden, aber keine Events hatten. Also, sie sind eben gerade nicht ausgewertet worden; sonst hätten Sie gesehen, dass dort weitere Events auftreten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ihre Angabe ist also, dass die unerwünschten Ereignisse nur bis zum Behandlungsende in der Studie erhoben worden sind. Es geht mir nicht darum, zu sagen, was für eine Art, sondern Sie haben unerwünschte Ereignisse nur bis 30 Tage nach Behandlungsende bei den Patienten erhoben und nicht darüber hinaus. Ist das richtig, oder ist das falsch?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Tomeczkowski, Sie antworten, oder wer antwortet?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Wie lange wir sie erhoben haben, kann ich Ihnen jetzt nicht genau sagen. Aber in der Kaplan-Meier-Kurve sind keine Events mehr ausgewertet worden. Also, wenn die Adverse Events über die 30 Tage hinaus erhoben worden sind, sind sie zumindest nicht in die Kaplan-Meier-Kurve eingegangen, und das hätte passieren müssen. Deswegen ist die Auswertung so falsch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das kann natürlich auch darauf hindeuten, dass Sie die Angaben nach Behandlungsende nicht mehr in Ihre ja jetzt auch nachgereichte Analyse aufgenommen haben; sie haben Sie ja auch für die Nutzenbewertung erstellt. Also kann vielleicht diese Analyse auch schon falsch gewesen sein.

Ich glaube, wichtig ist, zu klären, ob die Beobachtung nach Behandlungsende fortgeführt worden ist oder nicht fortgeführt worden ist. Wenn die Beobachtung nur bis Behandlungsen-

de bzw. bis 30 Tage danach fortgeführt worden ist, ist es nachvollziehbar, dass man dann zum Behandlungsende auch zensiert, so wie Sie es jetzt in der Korrektur vorhaben. Wenn Sie das allerdings nicht geplant haben, ist es überhaupt nicht nachvollziehbar, das zu machen.

Eine zweite Anmerkung dazu ist folgende: Es hat im Grunde genommen wenig Bedeutung für das jetzige Verfahren, weil Sie das ja nur in dem direkten Vergleich zu Chlorambucil haben, Sie aber entsprechende Überlebenszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen für die Studie, die Sie für den indirekten Vergleich heranziehen, für die Vergleichstherapie nicht haben; das geben Sie ja selber in Ihrer Stellungnahme an. Ob das für die Teilpopulation 2, die ja auf der gleichen Studie beruht, eine Bedeutung hat, ist dann noch einmal eine andere Frage. Aber für die Teilpopulation 1b hat das meines Erachtens eine ganz untergeordnete Bedeutung, wie Sie auch selber in der Stellungnahme angeben. – Wenn ich vielleicht dann mit den anderen Fragen kurz weitermachen darf?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber ich würde darum bitten, dass vielleicht noch vom pU gesagt wird, was jetzt da gemacht worden ist und was nicht. – Wenn Sie Daten nachreichen, können Sie entweder jetzt die Antwort geben oder dann, wenn Sie sie nachreichen, dazu dezidiert Stellung nehmen.

Herr Dr. Tomczkowski (Janssen): Das, was wir jetzt nachreichen, sind in der Tat die Auswertungen der Treatment Emergent Events, also das, wozu innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Therapie die Daten noch erhoben wurden. Etwas Weiteres können wir noch einmal kontrollieren; das können wir Ihnen hier zusagen. Wir können auch gucken, ob darüber hinaus noch Adverse Events berichtet wurden, und dann könnten wir dazu die Daten auch noch zur Verfügung stellen. Was ich Ihnen jetzt nur sagen kann, ist Folgendes: Wir haben die korrigierten Daten – dort wird praktisch 30 Tage nach der Chlorambucil-Dosis nicht mehr weiter berichtet –, und das sind die korrigierten Kurven.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Also wäre meine Bitte nur, dass dann, wenn Daten kommen, entsprechend noch einmal im Grunde zu konstatieren, was jetzt wirklich der Fakt ist. – Okay. – Herr Kaiser. – Frau Müller, ich habe Sie gesehen; Sie sind auf der Agenda.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht ganz kurz zu der Fragestellung 1a: Sie geben an, auch in Ihrer Stellungnahme, dass die EMA auch für diese Population 1, die für FCR geeignet ist, Ibrutinib als eine Therapiealternative sieht. Das wird durch die Nutzenbewertung auch gar nicht infrage gestellt; dafür haben Sie ja eine Zulassung. Die Frage ist, ob Sie einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie haben. Dazu haben Sie ja gar keine Daten im Dossier vorgelegt. Sie argumentieren ein bisschen mit Effekten; aber einen wirklichen Vergleich haben Sie nicht vorgelegt. Insofern ist diese Sache meines Erachtens auch schnell erledigt.

Zu 1b stolpere ich über Ihre Argumentation in der Stellungnahme. Sie haben einen neuen Datenschnitt, und Sie haben zwei indirekte Vergleiche. Beide indirekten Vergleiche sind aus mehreren Gründen aus unserer Sicht nicht geeignet. Das bezieht sich zum einen darauf, dass die Populationen in der Studie nicht ausreichend ähnlich sind; dies ist eine Grundvoraussetzung für die Verwendung eines indirekten Vergleichs. Es bezieht sich aber auch auf die unterschiedliche Art der Anwendung von Chlorambucil in den beiden Studien. Das kön-

nen Sie mit keiner Subgruppenanalyse, wie auch immer Sie sie zuschneiden, lösen; das ist ja ein inhärentes Problem in den Studien.

Den letzten Punkt haben Sie gar nicht adressiert; ihn können Sie auch nicht adressieren. Das führt also dazu, dass man grundsätzlich keine Ähnlichkeit herstellen kann. Aber Ihre Argumentation zur Verwendbarkeit des indirekten Vergleichs gegenüber Rituximab und des Vergleichs mit der COMPLEMENT-Studie – –

Was Sie gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben aus Ihrer Studie, der RESONATE-2-Studie, die unter anderem Patienten eingeschlossen hat, die nicht für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen, diese sogenannte „No-go“-Population – sie soll man ja auch für Teilpopulation 2 heranziehen – herausgeschnitten. Das ist das Vorgehen, das Sie jetzt in der Stellungnahme gewählt haben. Solche Patienten befinden sich natürlich auch in der Studie der Vergleichstherapie. Das heißt, was Sie mit Ihrem jetzigen Zuschnitt gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben die Population nicht ähnlicher gemacht, sondern Sie haben sie noch unähnlicher gemacht, weil Sie einseitig aus der Studie Ihrer Therapie Ibrutinib diese Population, die schwerer Erkrankten, herausgeschnitten haben, sie aus der anderen Studie aber nicht herausgeschnitten haben. Erst einmal: Das führt zu einer noch viel größeren Unähnlichkeit.

Jetzt bringen Sie noch folgende Argumentation: Sie bereiten die Daten für den Vergleich mit der CLL-11-Studie auf und sehen dort keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben, aber einen Nachteil bei unerwünschten Ereignissen. Ihre Gesamtzusammenfassung dazu ist: Dieser indirekte Vergleich ist wegen der Unähnlichkeit der Studien nicht zu verwerten; Sie folgen da dem IQWiG. Mir ist unklar, warum Sie trotzdem den Datenschnitt aufbereiten. Aber im Grunde genommen sagen Sie am Anfang, Sie folgten dem IQWiG, und dieser Vergleich sei nicht zu verwenden. Zu dem anderen Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie, der diesen Nachteil für Ibrutinib nicht zeigt, aber eine viel größere Unähnlichkeit der beiden Populationen, sagen Sie dann: Das ist aber ein relevanter indirekter Vergleich. –Diese Argumentation kann ich nicht nachvollziehen. Also, wenn Sie zu A sagen, das ist irrelevant, dann müssten Sie zu B sagen, das ist dreimal irrelevant. – Vielleicht können Sie mir das erläutern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer erläutert? – Herr Dr. Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Sie haben das richtig beschrieben: Wir haben diese vorher definierte „No-go“-Population von der Gesamtpopulation RESONATE-2 gewissermaßen abgezogen und haben dann den indirekten Vergleich angestellt oder haben dann noch die SLL-Patienten herausgenommen. also Small Lymphocytic Lymphoma war in der RESONATE-2-Studie ein Ausschlusskriterium; in der COMPLEMENT-Studie waren solche Patienten – – Entschuldigung, ich muss mich korrigieren.

Die SLL-Patienten waren in der RESONATE-2-Studie und nicht in der COMPLEMENT-1-Studie enthalten. Wir haben dann, um aus unserer Sicht die Vergleichbarkeit zu vergrößern, die SLL-Patienten noch aus unserer Studienpopulation herausgenommen, und das nennen wir dann in der Stellungnahme „Slow-go“-minus-SLL-Population. Wenn man die Patientencharakteristika, also insbesondere zum Beispiel Daten zu IgHV und den Deletion-11-q-Patienten, vergleicht, dann gibt es schon eine gewisse Angleichung, also eine größere Vergleichbarkeit zwischen diesen Studienpopulationen. Die Unterschiede im CIRS-Score bleiben.

Dann gab es noch das Problem mit der Deletion-17p-Veränderung: Hier ist es so, dass es in RESO-NATE-2 ein Ausschlusskriterium war und in der COMPLEMENT-Studie solche Patienten mit enthalten waren. Diese Unterschiede konnten wir sozusagen auch nicht angehen. Dazu hätten wir aber die Einschätzung, dass dadurch, dass die 17p-Patienten häufiger im Chlorambucil-Arm waren –insgesamt in der COMPLEMENT-1-Studie 6 Prozent Patienten mit Deletion 17p, die sich aber zu 8 Prozent auf den Chlorambucil-Arm und zu 5 Prozent auf den Ofatumumab/Chlorambucil-Arm verteilen –, dass durch diese Ungleichverteilung tendenziell das Ofatumumab/Chlorambucil eher besser dastehen und deshalb im indirekten Vergleich eine Verzerrung eher zuungunsten von Ibrutinib entstehen wird. – Dies zur Vergleichbarkeit.

Ich fasse noch einmal zusammen: Wir haben einige Punkte versucht zu adressieren und sehen in den Patientencharakteristika schon eine gewisse Angleichung der Patientenpopulation. Das ist ein Grund, warum wir der Meinung waren, dass die COMPLEMENT-Studie eher für einen indirekten – – oder dass man diesen indirekten Vergleich durchführen kann. –Aber ich denke, Herr Tomeczkowski meldet sich dazu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Tomeczkowski, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich würde kurz ergänzen. – Herr Kaiser, zu der ersten Frage: Warum haben wir die SUEs überhaupt eingereicht? Sie hatten sie angefordert, und wir wollten transparent sein. Also, wir sagen auch: Der indirekte Vergleich mit der CLL-Studie ist nicht durchführbar. Einfach nur aus Transparenzgründen und deshalb, weil wir den neuen Datenschnitt hatten, haben wir ihn eingereicht. Das ist der Hauptgrund: Transparenz.

Bei dem zweiten indirekten Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie sahen wir, als wir praktisch die Gesamtstudie genutzt hatten, bereits einen Overall-Survival-Benefit. Sie haben die Population kritisiert. Wir haben das entsprechend dieser Kritik weiter zugeschnitten, also die „No-go“-Patienten und die SLL-Patienten herausgenommen, und wir sehen wieder einen Overall-Survival-Benefit und sind der Meinung, dass die Populationen vergleichbarer sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also vergleichbar gemacht. – Sie sagen, unähnlicher geworden. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Einfach nur noch einmal vom Grundsatz her haben Sie meiner Meinung nach Folgendes gemacht: Sie haben aus der Ibrutinib-Studie bestimmte schwerer erkrankte Patienten herausgenommen; das haben Sie bei der Vergleichsstudie nicht gemacht. Damit machen Sie erst einmal grundsätzlich die Populationen noch unähnlicher, als sie eigentlich waren. Sie sehen sowohl am CIRS-Score als auch am ECOG-Score, was sich da ändert. Bei Ihrer Studie werden die Patienten gesünder, und bei der anderen Studie, bei der die Patienten sowieso schon erheblich kränker waren, bleiben sie eben erheblich kränker. Das heißt, Sie machen die Studie noch unähnlicher.

Überhaupt nicht nachvollziehbar ist die Tatsache, dass Sie eine Argument fahren, dass Sie zu einem indirekten Vergleich, der negativ für Ibrutinib ausfällt, nämlich zu demjenigen mit der CLL-11-Studie, bei dem die Populationen, rein von den Basisdaten betrachtet, ein bisschen näher beieinander liegen als der indirekte Vergleich mit der COMPLEMENT-Studie, sagen, er sei irrelevant, während der andere Vergleich relevant sei. Das ist doch eine ergebnisgesteuerte Sache.

Ich habe danach gefragt, was Ihre inhaltliche Argumentation ist, warum Sie den einen Vergleich als relevant betrachten, den anderen Vergleich als irrelevant, obwohl die Populationen noch weiter auseinander liegen. Da müssen Sie sich nur Ihre eigenen Daten anschauen. Also, das ist meine Frage dazu.

Vielleicht nur noch eine Anmerkung zur Zusammenstellung der sogenannten „Slow-go“-Population, zwei Punkte. Erstens sind innerhalb dieser Studie – diesen Punkt haben Sie gar nicht adressiert, obwohl wir auch ihn in unserer Dossierbewertung benannt hatten – ebenfalls Patienten enthalten, die für eine FCR-Therapie infrage kommen, weil Sie ja nur nach Alter eine entsprechende Eignung in der Studie festgestellt haben. Das haben Sie hier gar nicht berücksichtigt.

Der zweite Punkt: Wenn Sie sich die Zeit seit Diagnosestellung beim Studieneinschluss anschauen, dann haben Sie in Ihrer so zurechtgeschnittenen „Slow-go“-Population eine erhebliche Imbalance zwischen den Armen Ibrutinib und Chlorambucil. Sie führt sogar so weit – das ist sehr außergewöhnlich –, dass die gesamte Population, also die Spanne im Vergleichsarm, Zeit bis zur Diagnosestellung, unterhalb des Medians im Ibrutinib-Arm liegt. Das ist eine so erhebliche Imbalance, dass so etwas selten zu sehen ist. Wie erklären Sie sich das?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Eisele. – Er erklärt es jetzt.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Ich hoffe, ich kann es erklären. – Zu dem letzten Punkt: Sie beziehen sich, denke ich, auf die Tabelle 6 in unserer Stellungnahme, die Baseline-Charakteristika der „Slow-go“-Population minus SLL, von der wir jetzt gerade sprechen. Dort gibt es einen Eintrag „Zeit seit Diagnose“, den Sie jetzt gerade angesprochen haben. Dazu muss ich sagen, dass dies leider ein Fehler in dieser Tabelle ist. Das ist „Time on Treatment“. Das heißt, das muss ich korrigieren: Das, was Sie jetzt gesagt haben, ist eigentlich „Time on Treatment“. Wenn man sich „Zeit seit Diagnose“ anschaut, dann sind das im Median 37 Monate im Ibrutinib-Arm und 34 Monate im Chlorambucil-Arm. Das, so denke ich, kann ich aufklären.

Dann vielleicht noch ein Punkt zu der Unähnlichkeit bezüglich RESONATE-2 und COMPLEMENT: Sie hatten die Dosierung angesprochen. Da ist es so, dass der Abstand, der Unterschied bezüglich der Chlorambucil-Dosis im Vergleich mit der CLL-Studie deutlich größer ist als der Unterschied im Vergleich zur COMPLEMENT-Studie, und das war mit ein Grund, warum wir an dieser Stelle gesagt haben: Hier ist dieser Vergleich auf jeden Fall besser zu werten als der Vergleich mit der CLL-11-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zwei Punkte dazu: Der erste ist, dass dies die Frage nach den weiter auseinanderliegenden Populationen gar nicht beantwortet. Das ist ja erst einmal nur auf die Chlorambucil-Dosis bezogen, und in der COMPLEMENT-Studie haben Sie eine Chlorambucil-Behandlung, die jenseits der Fachinformation ist: Sie steigen da mit einer hohen Dosis ein, die über dem liegt, was in der Fachinformation erlaubt ist. Sie mögen da prozentual zwar gewisse Unterschiede haben; aber Sie haben natürlich den großen Nachteil – Sie sehen ja hier, in der Teilpopulation 2, auch einen Unterschied bei unerwünschten Ereignissen –, dass Sie eben hier in der COMPLEMENT-Studie mit einer so riesigen Dosis eingestiegen sind. Also, es ist völlig nachvollziehbar, dass Sie dann so hohe Raten unerwünschter Ereignisse

sehen. Insofern halte ich das Argument nicht für stichhaltig, dass Sie einerseits sagen, na ja, da gibt es so gewisse prozentuale Unterschiede bei der Dosierung, aber andererseits völlig ignorieren, dass es eine nicht zugelassene Therapie ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Will sich jemand dazu äußern, Herr Dr. Eisele oder Herr Sindern oder sonst irgendjemand?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Dosierung in Bezug auf die Fachinformation muss man sagen: In der COMPLEMENT-Studie war es durchaus so, dass auch eine Titration eingebaut war, und zwar in der umgekehrten Reihenfolge. Es wurde mit einer hohen Dosierung gestartet; aber dann war es möglich, die Dosierung herunterzutitrieren. Von der Spanne der Dosierungen her, die möglich waren, sind hier schon eine Ähnlichkeit zu unserer Studie und eine Ähnlichkeit zu der Fachinformation zu sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann bringe ich es einmal auf den Punkt: Erstens haben Sie keine Ähnlichkeit, sondern Sie haben noch mehr als 20 Prozent Unterschied in der Dosis.

Auf die zweite Frage bitte ich um eine ganz konkrete Antwort: Halten Sie den Dosisbeginn von Chlorambucil in der COMPLEMENT-Studie für zulassungskonform, ja oder nein? Entspricht das der Zulassung?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel, oder wer will? Ja oder nein?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Es entspricht nicht der Zulassung, so wie es in der Zulassung formuliert ist. Ich sage nur, dass es eben durch die Titration eine Ähnlichkeit zur Zulassung hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Dann fragen wir Janssen-Cilag noch einmal. Herr Kaiser hat darauf hingewiesen: zur Population 1a keine Daten. Sie gehen davon aus, dass im Grunde genommen die Übertragbarkeit möglich ist. Wollen Sie sich dazu noch einmal äußern –ich habe es zu Anfang ja auch angesprochen –, oder soll das jetzt so im Raum stehen bleiben?

Herr Dr. Sindern(Janssen): Wir haben hier nur auf die Parallele zu dem anderen Anwendungsgebiet verwiesen. Auch bei der Del17p-Population sind die Daten übertragen worden; auch hier hat es einen Zusatznutzen gegeben. Wir sehen jetzt hier durchaus eine Vergleichbarkeit. Das betrifft die Patienten, die einen unmutierten IgHV-Status haben. Da endet dann auch die Vergleichbarkeit. Weiter soll das auch nicht gehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Müller, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Wir haben auch noch ein paar Fragen – teilweise sind sie schon adressiert worden –zum Anwendungsgebiet 1b, zu der Frage der Dosierung und der Vergleichbarkeit der Population. Hinsichtlich Prognose und prädiktiven Markern wollen wir jetzt hier nichts mehr sagen.

Ich habe noch eine Frage zum Anwendungsgebiet 1a an den pharmazeutischen Unternehmer; das wurde von Herrn Vöcking gerade auch angesprochen. Sie haben ja hier insbeson-

dere für Patienten ohne IgHV-Mutation mit einer schlechteren Prognose einen Zusatznutzen reklamiert, da bei diesen Patienten FCR nicht ausreichend wirksam wäre, und haben auf die CLL-8-Studie verwiesen. Jetzt ist meine Frage: Wie leiten Sie aus einem Vergleich gegen Chlorambucil aus der RESONATE-Studie eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu FCR ab? Dass FCR bei diesen Patienten schlechter wirkt als bei mutierten Patienten, heißt ja für mich noch nicht zwangsläufig, dass Ibrutinib bei diesen nicht mutierten Patienten besser als FCR wirkt. Vielleicht sagen Sie ein Wort dazu.

Dann noch eine kurze Frage an Sie als Unternehmer oder an die Fachgesellschaften: Wird der Mutationsstatus in der Praxis regelhaft bestimmt, und wenn ja, spielt er bei einer Therapieentscheidung für oder gegen eine FCR-Therapie eine Rolle? – Danach kommt dann noch etwas zu einem anderen Anwendungsgebiet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Wer antwortet auf Frage eins? – Herr Tomeczkowski.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Wir sehen keine Interaktion bei der Effektivität von Ibrutinib bei mutierten und unmutierten Patienten. Daraus schließen wir, dass es, wenn in der CLL-8-Studie herauskommt, dass die Unmutierten, also diejenigen mit dem Risiko, weniger von FCR profitieren, und wenn die EMA davon ausgeht, dass Ibrutinib bei diesen Patienten mindestens genauso gut wirkt – also im Vergleich der RESONATE-Studie mit der CLL-8-Studie –, einen Zusatznutzen für diese unmutierten Patienten geben muss. Grundannahme ist oder der Beleg dafür ist im Grunde genommen die gleiche Wirksamkeit bei Mutierten und Unmutierten in der RESONATE-2-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Also, FCR funktioniert da nicht gleich gut, und wir funktionieren bei diesen Patientenpopulationen gleich gut.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage zwei, CLL-Status. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Abkürzung IgVH steht für Immunglobulin-Schwerketten-Genumlagerung. Der Hintergrund ist folgender: CLL ist biologisch sehr heterogen, und das Spannende ist, ob die Schwerketten schon umgelagert sind oder nicht, das heißt, ob es naive oder schon gebildete lymphatische Zellen sind. So ist das vom Immunsystem zu verstehen. Je nachdem, in welchem Status die Genumlagerung stattfindet, ändert sich die Biologie der Erkrankung. Das Problem mit dem IgVH-Status ist, dass es in den meisten Studien eine Post-hoc-Analyse war, dass zwar Proben vorher eingefroren wurden, aber dass es kein präspezifizierter Parameter und auch kein Stratifikationsmerkmal war. Deswegen finden wir das im Moment interessant, aber noch nicht relevant. Es ist spannend; aber wir sehen es noch nicht als Marker und haben es auch in die Leitlinie bisher nicht aufgenommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller, weitere Fragen?

Frau Dr. Müller: An den pU: Sie haben eben Ihre Begründung wiederholt. Allerdings war meine Frage, wie Sie einen Vergleich gegen FCR aus dem Vergleich gegen Chlorambucil ableiten; aber okay. Das ist sozusagen pi mal Daumen indirekt verglichen.

Ich habe noch eine ganz kurze Frage zum Anwendungsgebiet 1b und dann noch eine zum Anwendungsgebiet 2. Zu 1b nur folgende Frage: Sie haben ja, wenn ich das richtig verstehe, direkte Vergleichsstudien gegen die Chemoimmuntherapie laufen. Wann und zu welchen Parametern sind denn da Ergebnisse zu erwarten, insbesondere Overall Survival, aber selbstverständlich auch Sicherheit, Morbidität und gegebenenfalls Lebensqualität?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel, Sie antworten?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Die Studien, die zur Therapie der therapienaiven CLL-Patienten kommen werden, befassen sich zum einen mit einem Vergleich von Ibrutinib allein gegen Bendamustin/Rituximab und zum anderen mit einem dritten Vergleichsarm Ibrutinib plus Rituximab. Ich meine, in „Clinical Trials“ ist angegeben, dass die Ergebnisse Ende 2017 kommen.

Frau Dr. Müller: Was kommt da aktuell noch so aus Ihrer Einschätzung?

Herr Dr. Goebel (Janssen): Das kann ich Ihnen nicht sagen. Ich muss mich auf die Daten, die ich von „Clinical Trials“ habe, beziehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist dann aber für PFS als Endpunkt, nicht Overall Survival.

Herr Dr. Goebel (Janssen): Ja. – Des Weiteren läuft eine Studie bei therapienaiven CLL-Patienten, die nach aktuellem Therapiestandard nicht behandlungsbedürftig sind, das heißt, Patienten, die eine CLL mit einem intermediären oder einem hohen Risiko haben, und hierzu wird eben untersucht, ob Ibrutinib besser ist als zuzuwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Und wie ist dabei die zeitliche Perspektive? 2020? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jahre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): 2030, 2035?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, noch während Ihrer Tätigkeit hier beim G-BA. Es ist aber eine Erkrankung, die auch ohne Behandlung eine lange Prognose und eine lange Überlebenszeit hat. Insofern ist es für das Verfahren hier meines Erachtens nicht sehr relevant, auf diese Daten zu schauen.

Trotzdem glaube ich, dass die Botschaft durchaus relevant ist: Auch in Deutschland laufen weiter Studien Erstlinien-Ibrutinib gegen Chemoimmuntherapie, weil wir der Überzeugung sind, dass die Daten mit Ibrutinib zwar phänomenal gut sind – eine Hazard Ratio von PFS von 0,2 oder 0,16 wie hier sehen wir mit kaum einer anderen Substanz –, wir es aber eben bisher nicht gut zeigen können, auch nicht für das Gesamtüberleben. Deswegen halten wir es weiter auch ethisch für gerechtfertigt, randomisierte Studien gegen Chemoimmuntherapie zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, dementsprechend sah ja Ihre Stellungnahme aus. –Hier wird zitiert:

Ibrutinib gehört zu den Arzneimitteln mit der höchsten Wirksamkeit und der besten Verträglichkeit, ...

Frau Müller, weitere Fragen? – Okay.

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine Nachfrage; ich weiß nicht, ob Sie es jetzt wissen: Wissen Sie auch, wann Ergebnisse zum Gesamtüberleben, falls sie überhaupt verwertbar sind – das weiß man ja nicht –, und zu weiteren Endpunkten aus der vergleichenden dreiarmligen Studie mit dem Arm Bendamustin/Rituximab vorliegen werden? Letzterer wäre ein Arm, der für das Anwendungsgebiet 1b infrage käme, der andere ja eher nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Goebel.

Herr Dr. Goebel (Janssen): Wann wir Ergebnisse zum Überleben haben werden, kann ich Ihnen leider nicht sagen. Bezüglich der CLL-12-Studie muss ich sagen, ich bin nicht ganz so pessimistisch wie Herr Wörmann. Meines Erachtens werden wir dazu auch schon früher Ergebnisse erhalten. Man muss schon sagen, dass die Patienten, die Ibrutinib bekommen und die gegen „Watch and Wait“ verglichen werden, schon diejenigen mit einem höheren Risiko sind, bei denen man auch schon gesehen hat, dass sie eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, relativ schnell behandlungsbedürftig zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hatte jetzt mehr nach dem Vergleich gegen Bendamustin/Rituximab gefragt, weil diese Frühtherapie zu einem Zeitpunkt, da man bisher nicht therapiert hat, ja eigentlich im Anwendungsgebiet bisher so noch gar nicht enthalten ist. Das war eher die Frage; aber wenn Sie das jetzt nicht wissen, dann können Sie das vielleicht, wenn Sie es noch erfahren, noch nachliefern. Das hielte ich durchaus für interessant, weil wir uns jetzt hier mit indirekten Vergleichen herumschlagen und lange diskutieren, inwieweit die Populationen vergleichbar sind usw. Wenn da eventuell irgendwann in absehbarer Zeit vergleichende Daten zu wirklich allen Endpunkten da sind, die eine Aussage erlauben, wäre das natürlich für uns interessant. – Gut.

Die letzte Frage, die ich noch habe, bezieht sich auf das Anwendungsgebiet 2 und richtet sich noch einmal an die DGHO: Sie haben sich dazu ja bereits geäußert; Sie haben klar gesagt, dass Chlorambucil über viele Jahre der Standard war, dass sämtliche neuen Chemoimmuntherapien dagegen auch untersucht wurden. Nun ist die RESONATE-Studie ja nicht als direkter Vergleich für das Anwendungsgebiet 1b –also gegen Chemoimmuntherapie, nicht FCR – vorgelegt worden, sondern vom Unternehmer für das Anwendungsgebiet 2. Dazu hatten Sie auch klar gesagt, dass es da eine kleine Gruppe gibt, die auch jetzt noch mit Chlorambucil behandelt wird. Sie selber empfehlen ja für diese Patientengruppe im Prinzip BSC.

Jetzt ist meine Frage noch ein bisschen genauer: Wie werden diese Patienten in der Praxis behandelt? Vielleicht noch weiter gefragt, weil das ja das Trennkriterium ist: Kann man hierbei scharf zwischen einem kurativen und einem symptomlindernden Therapieansatz unterscheiden? Ich frage dies, weil die Patienten, die früher mit Chlorambucil behandelt wurden,

ja unter Umständen, da es noch keine Chemoimmuntherapien gab, sozusagen diejenigen sind, die heute im Anwendungsgebiet 1b, aber auch in der Zweier-Gruppe sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erstens eine Korrektur: Wir reden grundsätzlich bei der CLL bisher nicht von kurativ.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Inzwischen sehen wir mit den neuen Substanzen Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax – es gibt ja drei, die jetzt kommen, die alle so extrem hoch wirksam zu sein scheinen – nun auf einmal molekulare Remissionen, die wir vorher nicht kannten. Das ist aber ein völlig neues Phänomen, ähnlich vielleicht wie bei der chronischen myeloischen Leukämie. Zurzeit würden wir uns nicht trauen, über Kuration zu reden. Wir reden also weiterhin über Symptomlinderung und potenzielle Lebensverlängerung, wobei dies für Chlorambucil nicht gezeigt werden konnte.

Vielleicht sollte ich noch kurz auf die Diskussion über die Chlorambucil-Dosierung eingehen. Herr Kaiser hat darauf hingewiesen, dass die Fachinformationen etwas anders lauten. Ich habe schon einmal darauf hingewiesen: Da sind wir manchmal in der Klinik bei Präparaten, die wir seit 60 Jahren kennen, etwas großzügig, uns danach zu richten, wobei wir schon anders vorgehen als in der Studie.

Die Titrierung ist üblich; allerdings erfolgt sie bei den alten, sehr morbidem Patienten von unten nach oben und nicht von oben nach unten. Das heißt, wir fangen mit einer niedrigen Dosis an – man kann ja im Blut wunderbar sehen, ob die Leukozyten abfallen – und steigern es dann. Dabei würden wir auch über Dosierungen hinausgehen, die in der Fachinformation so nicht stehen; das halten wir dann aus, wenn wir merken, der Patient verträgt es. Wir fangen aber nicht von oben nach unten an. Das riskiert natürlich, wie jetzt hier auch zu sehen, deutlich mehr Nebenwirkungen. Man geht von unten nach oben und behandelt mit der niedrigst notwendigen Dosis, um den Patienten möglichst symptomfrei zu haben. Symptomfrei heißt ja bei diesen Patienten, dass entweder große Lymphknoten kleiner werden, oder aber, dass Anämie verschwindet, weil die Verdrängung nicht mehr da ist, dass die Patienten nicht mehr transfusionspflichtig sind oder weniger Infekte haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, ist es damit ausreichend beantwortet? – Okay, gut. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu diesem Komplex zwei, drei Nachfragen, zu der Teilpopulation 2 und zu der Anwendung von Chlorambucil.

Sie haben gerade beschrieben, Herr Wörmann, dass Sie bei den älteren Patienten von unten anfangen. Das ist in der direkt vergleichenden Studie ja auch gemacht worden. Hier ging es eben um die COMPLEMENT-Studie, bei der der umgekehrte Weg gewählt worden ist, und zwar bei allen und auch bei den älteren Patienten. Nun hat der Hersteller eine entsprechende Population aus dieser Studie zurechtgeschnitten, die immerhin ein Drittel der gesamten Population ausmacht. Ich weiß nicht, ob Sie den Zurechtschnitt des Herstellers kennen, den er neu gemacht hat, weil er erst mit den Stellungnahmen vorgelegt worden ist. Er ist nicht so weit entfernt von dem, was im ursprünglichen Dossier war.

Die erste Frage, die ich dazu hätte, wäre erst einmal allein aufgrund der Größe und aufgrund dessen, wie er zurechtgeschnitten hat: Identifiziert das tatsächlich Patienten – wir reden ja hier von individueller Therapie wegen Best Supportive Care –, die quasi zwingend Chlorambucil bekommen sollten? Ich frage dies, weil alle Patienten hier Chlorambucil bekommen haben. Dass es für einzelne Patienten eine Option darstellen kann, steht außer Frage; aber es gibt eben auch andere Therapien, die für diese Patienten eine Option darstellen können. Die Frage ist also: Identifiziert der Zurechtschnitt des Herstellers diejenigen Patienten, die zwingend Chlorambucil bekommen sollten? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, wenn wir von Dosisanpassungen reden, ist: Der Hersteller hat eben beschrieben, dass im Resultat in dieser zurechtgeschnittenen Population die kumulative Dosis geringer war als in der Gesamtpopulation, und das gilt sowohl für die jetzt neu zurechtgeschnittene Population als auch für diejenigen, die aus dem Dossier kommen; an ihr kann man das genauso diskutieren. Die Startdosis war allerdings identisch. Das heißt, das Resultat geringere Dosis in dieser Teilpopulation kann ja aus verschiedenen Gründen entstehen. Der eine Punkt kann zum Beispiel sein, dass man tatsächlich dann eine vorsichtigere Auftitration vorgenommen hat. Der andere Punkt kann sein, dass es schlicht und einfach ältere und schwerer erkrankte Patienten sind, die einfach nicht so viel vertragen, das heißt, bei denen man schlicht und einfach die Therapie auch früher abbrechen oder beenden musste. Damit haben Sie natürlich auch eine geringere kumulative Dosis. Die Frage jetzt hier ganz konkret: Ist die Startdosis über alle Altersstrata und über die Population „No-go“ und „Slow-go“ – ich benutze jetzt einfach einmal diese Worte – identisch für Chlorambucil?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wenn Sie antworten, wäre meine Bitte, dass Sie Ihr Kopfschütteln auch noch einmal zu Protokoll geben, damit es vermerkt werden kann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erste Frage zu dem Datenschnitt: Wir haben den neuen Zuschnitt nach Zurechtschneidung nicht gesehen; wir haben die Daten dazu nicht. Das ist andererseits der Sperreffekt. Ich kann das nicht komplett beantworten. Rein gefühlsmäßig würden wir die Anzahl der mit Chlorambucil behandelten Patienten für relativ niedrig halten. Ein Drittel ist eine relativ hohe Zahl. Das ist jetzt aber eine unwissenschaftliche Antwort, weil wir es nicht exakt aufeinander verglichen haben. Vielleicht kommt hier mit hinein, dass Patienten, die in Studien sind, tendenziell ohnehin etwas gesünder sind. Insofern scheint die Zahl relativ hoch zu sein.

Zweiter Punkt: Die Anfangsdosierung erscheint uns korrekt. Zu dem Punkt, den Sie gerade ansprechen, zu der Unterscheidung, ob man deswegen Chlorambucil dann in der Titrierung ändert, abhängig von Nebenwirkungen oder von Wirkungen: Ja, beides ist korrekt; wir sehen beide Möglichkeiten. Nebenwirkungen sind relativ selten bei Chlorambucil. Es kann schon sein, dass das bei Komedikation so ist. Das müsste man aber eigentlich anhand der unerwünschten Wirkungen in diesem Arm gut herausrechnen können. Es könnte sein, dass zum Beispiel Übelkeit kritischer Art auftritt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht noch eine kurze Nachfrage zu dem letzten Punkt. Eine Frage, die ich noch hatte, war: Ist es über die Population und über die Patienten – ältere und jüngere Patienten – trotzdem die gleiche Startdosis und der gleiche potenzielle Algorithmus, unab-

hängig davon, ob man ihn beim individuellen Patienten dann einhält oder nicht einhält? Aber ist erst einmal der Algorithmus zur Dosistitration unabhängig vom Allgemeinzustand und vom Alter?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Aufsteigen-Modell ja, im Absteigen-Modell nein. Im Absteigen-Modell beginnen wir bei den älteren Patienten mit niedrigen Dosierungen. Aber wenn man das tut – – Ich glaube aber, die meisten von uns tun das nicht mehr, sondern wir fangen immer niedrig an. Das geht nach Kilogramm Körpergewicht von unten nach oben hoch, wenn das so ist. Da fangen wir aber bei allen mit niedrigen Dosierungen an; das ist bei Älteren und Jüngeren bei denjenigen, die man so behandelt, gleich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Frage beantwortet. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch eine ganz kurze Nachfrage dazu, was ich vorhin auch schon einmal ganz kurz angedeutet hatte. – Sie haben eben auf die Frage von Herrn Kaiser gesagt, Herr Wörmann, ungefähr ein Drittel für Chlorambucil, einmal so ganz grob geschätzt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nein, ich glaube, das ist ein Missverständnis.

Frau Dr. Müller: Ach so, das war die Vorgabe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann hat gesagt, ein Drittel sei relativ hoch.

Frau Dr. Müller: Es sei relativ hoch, okay, gut. – Meine Frage ist: Welche anderen Optionen werden in der Praxis in diesem Anwendungsgebiet noch eingesetzt, das hier unter Anwendungsgebiet 2 beschrieben ist, also den „No-go“-Patienten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt verschiedene Möglichkeiten. Die eine war grundsätzlich, dass man einen Antikörper nimmt, beispielsweise Rituximab, was wir aber wegen der Nebenwirkungen selten tun. Aber der Hauptpunkt ist, dass wir nichtkausal behandeln, dass wir zum Beispiel Transfusionen geben. Wenn wir sehen, dass die Patienten nach aller Wahrscheinlichkeit nicht an der CLL versterben werden, aber dominierende Komorbiditäten haben, würden wir nicht auch noch Chemotherapie geben, wenn das nicht das Dominierende ist, was sie krank macht. Best Supportive Care wäre dann wirklich supportive Therapie ohne Zytostatika.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzung jetzt von Janssen-Cilag, Herr Sindern oder Herr Tomeczkowski? Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Ich möchte kurz eine Anmerkung zu dieser Frage nach einem Drittel machen. Wir hatten im Dossier ja eine Anzahl von 200 bis 300 Patienten genannt. Das haben wir aus Versorgungsdaten abgeleitet. Etwa fünf bis zehn Prozent sollten das sein.

Wir haben uns auch noch einmal aktuelle Daten für den Zeitraum 2015 angesehen und dabei gesehen, dass Patienten in Monotherapie behandelt werden, auch mit Chlorambucil, und auch hier war der Anteil in dieser Größenordnung von fünf bis zehn Prozent.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur zur Klarstellung, woher das eine Drittel von mir kam: Das ist der Anteil der Population, den Sie aus Ihrer Studie herausgeschnitten haben. Er erscheint mir eben auch relativ hoch in Bezug auf Patienten, für die Chlorambucil zwingend die Therapie ist; denn das ist ja das, was Sie in dieser Studie hier gemacht haben.

Herr Wörmann, Sie haben eben von unterstützender Therapie gesprochen. Würden Sie es in diesem Zusammenhang als problematisch oder unproblematisch ansehen, dass zum Beispiel in dieser Studie Erythropoetin in den ersten sechs Monaten verboten war?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich persönlich halte es für eine gute Idee, dass man es verboten hat. Es kann natürlich zu einer potenziellen Verzerrung führen. Ich glaube, ich habe seit Jahrzehnten bei diesen Patienten kein EPO mehr eingesetzt. Ich halte bei diesen Patienten wenig davon.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Und bei Thrombopoetin ist es das Gleiche?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Dr. Kaiser: Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber Thrombopoetin ist noch nicht einmal dafür zugelassen. Thrombopoetin ist ja nur bei ITP und bei Hepatitis C in der chronischen Form bei Patienten zugelassen. Es heißt ja nicht Thrombopoetin, sondern thrombopoeseestimulierende Agenzien. Bei EPO hat sich das Denken geändert. Ganz ursprünglich gab es ja auch einmal Indikationen; das ist aber wirklich über zehn Jahre her. Dann haben wir gesehen, dass Patienten, die mit EPO behandelt werden, wenn wir nicht ganz fix in einem engen Hb-Fenster zwischen 9 und 11 sind, unter EPO eine erhöhte Mortalität haben; wenn wir höher kommen, ereignen sich Todesfälle wegen thromboembolischer Komplikationen. Das hat dazu geführt, dass EPO bei diesen Patienten äußerst zurückhaltend eingesetzt wird, ohnehin, wenn sie noch eine hohe Leukozytose haben oder wenn es ältere Patienten sind. Deswegen glaube ich, dass ich nicht allein stehe, wenn ich sage, ich setze das so gut wie nicht ein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzende Frage dazu: Wie ist es mit der Kortikosteroid-Dosis, die dort in der Studie beschränkt worden ist? Wie schätzen Sie das ein?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß die Dosis jetzt nicht.

Herr Dr. Kaiser: Das ist ein Prednison-Äquivalent, bis 20 Milligramm pro Tag als Beschränkung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das halte ich für korrekt. Wir würden höhere Predisolondosen nur bei Autoimmunphänomenen einsetzen. Dann gehen wir auf 50 bis

150 Milligramm, was Prednison-/Prednisolon-Äquivalent angehen würde, und bei den anderen würden wir niedrig hineingehen. Die deutschen Schemata sehen Prednison und Prednisolon nicht mehr vor, anders als im ursprünglichen Schema dazu –das ist Knospe –, wo Leukeran und Steroid kombiniert werden, weil wir gesehen haben, dass die Komplikationsrate eher steigt, wenn das zu viel ist. Bis 20 Milligramm wäre es aber das, was akzeptabel wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll und für das Tonband: Das war jetzt Herr Professor Wörmann. – Ich bitte um Nachsicht; aber ich versuche das nur in Richtung der Protokollanten richtigzustellen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Letzte Nachfrage dazu: Können Sie sagen, in welcher Häufigkeit diese Autoimmunphänomene auftreten? Hat das eine Relevanz für eine Studie in dieser Größenordnung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, grundsätzlich scheinen Autoimmunphänomene ein sehr relevantes Problem zu sein. Allerdings sehen wir, dass Autoimmunphänomene vor allem bei höheren Stadien, also in späteren Krankheitsstadien vorhanden sind –sie treten vielleicht erst nach Jahren ein – und ein Teil der in letzter Zeit erheblich häufiger beobachteten Autoimmunphänomene sind Fludarabin-assoziiert gewesen. Offensichtlich ist die Fludarabintherapie dazu geeignet, Autoimmunphänomene hervorzurufen, vor allem auch im Bereich der Erythropoese dramatische Autoimmunphänomene. Im Bereich der Erstlinientherapie ist es ein selteneres Phänomen. Die Zahlen müssten ungefähr bei 5 Prozent liegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wörmann. – Gibt es weitere Fragen zu den Themen? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Das ist nicht der Fall. Aber Herr Tomeczkowski, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Tomeczkowski (Janssen): Ich wollte nur kurz ergänzen. – Wir hatten einen Patienten mit einer autoimmunhämolytischen Anämie in unserer Studie und keinen in dieser zugeschnittenen Population, die wir für Population 2 zugeschnitten haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay; das nehmen wir so zu Protokoll. – Dann können wir die Anhörung jetzt schließen. – Herr Sindern, Sie kennen das Verfahren hier: Der pU hat das „letzte Wort“, jedenfalls, wenn es um die Anhörung geht. Wenn Sie wollen, können Sie das Wort ergreifen.

Herr Dr. Sindern(Janssen): Vielen Dank, sehr gerne. –Ich möchte zunächst noch einmal sagen, dass wir Ihnen an zwei Stellen eine Nachlieferung versprochen haben. Das möchte ich hier noch einmal festhalten. Das war zum einen die korrigierte Analyse zu den Nebenwirkungen und zum anderen zusätzlich die Klarstellung – Sie hatten das gesagt: konstatieren, was hier Fakt ist – zum Thema Erfassung, über welchen Zeitraum es geht. Zudem hatten Sie, Frau Müller, dann auch noch um Informationen zum Studienprogramm gebeten, welche Studien hier in der Firstline laufen oder wann Ergebnisse zu erwarten sind.

Wir hatten eine intensive Diskussion. Gerade jetzt zum Schluss ging es um die Population, bei der vielleicht der größte Behandlungsbedarf besteht. Das ist die BSC-Population. Hier haben wir eine Studie vorgelegt, die direkt vergleichend ist. Das heißt, wir haben hier auch nicht die Probleme, die wir vielleicht vorher in der 1b-Population mit den indirekten Verglei-

chen haben. Ich glaube, es wurde deutlich, dass Chlorambucil in angepasster Dosierung hier durchaus gegeben wird. Von daher haben wir einen Vergleich gegen die zVT vorgelegt. Wir haben einen Vorteil beim Gesamtüberleben, aber insbesondere bei Fatigue. Daraus leiten wir hier noch einmal den Zusatznutzen ab. – Damit möchte ich schließen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Wir werden natürlich im Lichte a) der heutigen Anhörung und b) dann, wenn die Daten noch einmal nachgereicht werden, das in die Bewertung einbeziehen.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie heute da waren, dass Sie Rede und Antwort gestanden haben. Ich schliesse damit die Anhörung, wünsche Ihnen alles Gute, einen guten Heimweg.

Ende der Anhörung: 12.00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-07-01-D-249 Ibrutinib

Stand: November 2015

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

**Ibrutinib
[zur Erstlinienbehandlung der CLL]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- allogene Stammzelltransplantation

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

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

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

Beschlüsse vom 16. April 2015 und 15. Oktober 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

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

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib Imbruvica®	Imbruvica® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
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)
Fludarabin L01BB05 generisch	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung. (FI Bendarabin®, September 2014)
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. (FI Zydelig®, Juli 2015)
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro™	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. (FI Gazyvaro™, Juli 2014)
Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL): Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. (FI Arzerra®, Juli 2014)
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Dermosolon®, August 2011)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Cutason®, Februar 2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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)
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"> - Chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) - [...] (AMIS-Eintrag Cyclophosphamid HEXAL 1000 mg)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Adrimedac®, September 2013)
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Ibrutinib (Imbruvica®):	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	5
Systematische Recherche:	6
G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews	12
Leitlinien	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	29
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	32
Literatur:	34

Indikation für die Recherche bei Ibrutinib (Imbruvica®):

Imbruvica® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bisher keine Therapie erhalten haben. oder zur Behandlung erwachsener Patienten, die bisher keine Therapie erhalten haben und die für eine Fludarabin-haltige Therapie nicht geeignet sind.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronisch lymphatische Leukämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **852** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **56** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **23** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	complete remission
CrI	Credibility Interval
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab + Chlorambucil
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC1b	Ofatumumab + Chlorambucil
OS	overall survival / Gesamtüberleben
PFS	progression free survival
RC1b	Rituximab + Chlorambucil
SR	systematischer Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2011 [5]. Off-Label-Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL</p>	<p>Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lympho plasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</p>
<p>G-BA, 2015 [6,7]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab</p>	<p>Fazit: Obinutuzumab (Gazyvaro™) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar</p> <p>Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt.</p>

Cochrane Reviews

<p>Bauer et al., 2012 [1]. (assessed as up-to-date 4.1.2012)</p>	<p>1. Fragestellung <i>„The objectives of this review are to provide an evidence-based answer regarding the clinical benefits and harms of monoclonal anti-CD20 antibodies (such as rituximab, ofatumumab, GA101) compared to no further therapy or to other anti-leukaemic therapies in patients with CLL, irrespective of disease status.“</i></p>
<p>Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population Pat. mit histologisch nachgewiesener B-Zell CLL, sowohl nach Vorbehandlung wie auch First-Line. Bei gemischten Populationen wurden Studien nur berücksichtigt, wenn $\geq 80\%$ CLL hatten.</p> <p>Intervention Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Komparator <i>“Standard treatment options include monotherapy with chlorambucil (Clb), bendamustine, or purine analogues (fludarabine, pentostatine); polychemotherapies with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP); cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP); or fludarabine with cyclophosphamide (FluC).“</i></p> <p>Endpunkt primär: Gesamtüberleben (OS) sekundär: progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur nächsten Behandlung, behandlungsbezogene Mortalität¹, komplette Response, Gesamtresponse, minimale Residualkrankheit, Nebenwirkungen, Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum (bis Jan. 2012) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (insgesamt N=7), davon 3 RCTs (n=1.421) antileukämische Chemotherapie plus monoklonale anti-CD-20-Antikörper vs. antileukämische Chemotherapie alleine, mit jeweils identischer Chemotherapie in beiden Gruppen; 2 RCTs (n=177) antileukämische Chemotherapie plus monoklonale anti-CD-20-Antikörper vs. antileukämische Chemotherapie alleine, mit unterschiedlicher Chemotherapie in beiden Gruppen [Daten nur aus Abstracts] sowie zwei RCTs (n=165) mit Dosisvergleichen für Rituximab. 4 RCTs (n=1.147) zu</p>

¹ nicht berichtet, wie behandlungsbezogene Mortalität in den Studien jeweils definiert/operationalisiert wurde

	<p>First-Line-Therapie.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>: Generierung der Randomisierungssequenz, verborgene Zuweisung, Verblindung, Vollständigkeit der Endpunktdaten, selektives Berichten von Endpunkten, andere Quellen von Bias (jeweils ‚niedrig‘, ‚hoch‘ oder ‚unklar‘)</p> <p>keine Quantifizierung der Heterogenität aufgrund kleiner Studienzahl vorgenommen</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (hier nur die Ergebnisse für First-Line-Therapie dargestellt)</p> <p>1. <i>Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy alone; anti-leukaemic therapy identical in both groups.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (1 RCT, n=817): HR 0,67 (95% CI 0,48;0,94) • PFS (1 RCT, n=817): HR 0,56 (95% CI 0,46;0,68) • Zeit bis zur nächsten Behandlung (1 RCT, n=817): HR 0,59 (95% CI 0,47;0,74) • Gesamtresponse (1 RCT, n=817): RR 1,13 (95% CI 1,06;1,19) • komplette Response (1 RCT, n=817): RR 2,05 (95% CI 1,65;2,54) • behandlungsbezogene Mortalität (1 RCT, n=817): RR 0,80 (95% CI 0,32;2,01) • SAE Grad 3-4 (1 RCT, n=800): RR 1,22 (95% CI 1,11;1,33) <p>2. <i>Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (antileukaemic therapy not identical in both groups).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtresponse (1 RCT, n=165): RR 1,03 (95% CI 0,91;1,16) • komplette Response (1 RCT, n=165): RR 1,27 (95% CI 0,98;1,65) • behandlungsbezogene Mortalität (1 RCT, n=165): RR 0,11 (95% CI 0,01;2,01) <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefited 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.”</i></p>
--	--

<p>Erstautor Vidal et al., 2012 [23].</p> <p>(assessed as up-to-date Mai 2012)</p> <p>Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>1. Fragestellung „To evaluate the efficacy of bendamustine therapy for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including CLL.“</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population “Patients with histologically confirmed indolent B cell lymphoid malignancies, i.e. SLL/CLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma. We included both patients receiving bendamustine as first-line therapy and patients with relapsed or refractory disease receiving it as salvage therapy.“</p> <p>Intervention “Bendamustine as a single agent or in combination with chemotherapy and immunotherapy.” “The total dosage of bendamustine ranged from 180 mg/m² to 300 mg/m² body surface area (BSA), either divided into two days of treatment (90 to 100 mg/m² BSA administered daily) and repeated every 28 days (Knauf 2009;Niederle 2012; Rummel 2009; Rummel 2010) or given over five days (60 mg/m² BSA each day) and repeated every 21 days”</p> <p>Komparator “• Observation or steroids alone • Chemotherapy [Adriamycin, cyclophosphamide, chlorambucil, fludarabine, mitoxantrone, vincristine] • Chemotherapy in combination with immunotherapy (i.e. rituximab) or radio-immunotherapy“</p> <p>Endpunkte primär: Gesamtüberleben, Mortalität jeglicher Ursache sekundär: PFS, komplette Response, Gesamtresponse (=komplette+partielle), Lebensqualität, behandlungsbezogene Mortalität, Studienabbruch wg. Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, Infektionen als Nebenwirkung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Mai 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt 5, davon 1 zu CLL first-line): 1 RCT (n=319) [Knauf et al. 2009]</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i></p> <p>Es wurde keine Metaanalyse aufgrund der klinischen Heterogenität der Studien durchgeführt.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

(basierend auf 1 RCT, n=319 [Knauf et al. 2009]) vs. Chlorambucil
primär:

- Gesamtüberleben: HR 0,69 (95% CI 0,43;1,11)
- Mortalität jeglicher Ursache: HR 0,86 (95% CI 0,66;1,12)

sekundär:

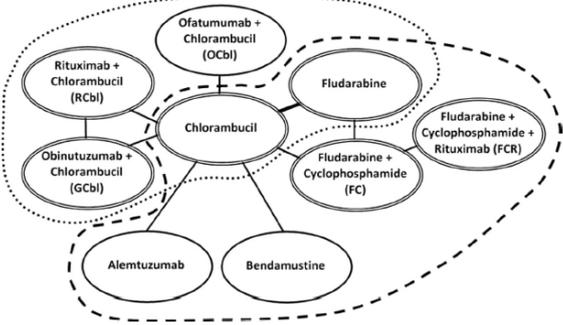
- PFS: HR 0,28 (95% CI 0,19;0,42)
- komplette Response: RR 1615 (95% CI 5,14;50,72)
- Gesamtresponse (=komplette+partielle): RR 2,22 (95% CI 1,72;2,88)
- Lebensqualität: kein relevanter Unterschied
- Studienabbruch wg. Nebenwirkungen: Bendamustin 11% vs. Chlorambucil 3% (p=0,005)
- schwere Nebenwirkungen (Grade 3-4): RR 2,91 (95% CI 2,06;4,11)
- Infektionen als Nebenwirkung: Bendamustin 8% vs. Chlorambucil 3% (p-Wert nicht berichtet)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

„For patients with CLL who are candidates only for chlorambucil, treatment with bendamustine is associated with a higher rate of adverse events and no survival benefit and is therefore not recommended.“

Systematische Reviews

<p>Cheng et al., 2012 [2].</p> <p>A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>1. Fragestellung <i>„The objective of this study was to conduct a network meta-analysis to compare relative treatment effects of therapies for previously untreated CLL.“</i></p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population nicht vorbehandelte Pat. mit symptomatischer CLL überwiegend ohne prognostisch ungünstige Faktoren (bspw. 17p und 11q Deletion)</p> <p>Intervention Alemtuzumab, Fludarabin, Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</p> <p>Komparator Chlorambucil, Fludarabin + Cyclophosphamid (FC), Fludarabin</p> <p>Endpunkt PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Nov. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=2.625)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i>, Bewertung der klinischen Heterogenität (anhand Patientencharakteristika, Dosierungsschemata)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <i>“The combination regimen FCR was associated with longest duration of PFS, with the mean estimated to be approximately 76 months (95% CrI: 60, 91). FC was estimated to yield mean PFS of approximately 60 months (46, 73), fludarabine 38 months (27, 49), alemtuzumab 24 months (15, 32), and chlorambucil 23 months (15, 32).“</i></p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>“Among the five therapy options evaluated in this network meta-analysis, our results suggest that FCR should be considered an optimal initial treatment strategy for younger, healthier, treatment-naïve CLL patients with low to intermediate-risk disease. However, due to limitations of using model simulations, additional evaluations of FCR are necessary in order to clinically validate its therapeutic potential.”</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med)</p>

<p>Ladyzynski et al., 2015 [8].</p> <p>A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p style="text-align: center;">Gesamtüberleben aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet</p> <p>1. Fragestellung „The objective of the current study was to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL”</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population nicht vorbehandelte Pat. mit symptomatischer CLL</p> <p>Vergleiche:</p>  <p><small>Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.</small></p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Januar 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=4.173) für Endpunkt PFS, 6 für Endpunkt OS (n=3.110)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i>, Bewertung der klinischen Heterogenität (anhand Patientencharakteristika, Dosierungsschemata)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (median, 95% CrI) jüngere, gesündere Patienten: Fludarabin: 70 (61;87) FCR: 66 (51;-) Chlorambucil: 66 (61;74) FC: 59 (49;81) ältere, kränkere Patienten: GCb: 90 (48;-) Chlorambucil: 59 (47;-) RCb: 58 (37;-)
---	---

	<p>Fludarabin: 44 (27;-)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (median, 95% CrI) <p>jüngere, gesündere Patienten:</p> <p>FCR: 75 (22;123) Bendamustin: 51 (11;79) FC: 43 (28;61) Alemtuzumab: 31 (21;48) Fludarabin: 26 (20;33) Chlorambucil: 19 (18;21)</p> <p>ältere, kränkere Patienten:</p> <p>GClb: 60 (8;333) RCIb: 30 (7;307) OCIb: 24 (5;294) Fludarabin: 17 (4;239) Chlorambucil: 16 (15;18)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“Our results suggest that FCR has higher potential of preventing CLL progression in younger/fit patients in terms of a median of the projected mean PFS not only over four therapy options, which were a subject of the previous meta-analysis, but also over bendamustine. However, the best efficacy of FCR in terms of the projected mean PFS does not entail prolonging of median OS in comparison with chlorambucil and it is outperformed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients.</i></p> <p><i>In older/unfit patients obinutuzumab with chlorambucil demonstrates longer median of the projected PFS than chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab or with rituximab. The highest potential of GClb of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient’s overall survival.”</i></p>
<p>Main et al., 2010 [10].</p> <p>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p><i>„What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab in combination with fludarabine therapies versus fludarabine therapies alone or chlorambucil for the first-line treatment of CLL?”</i></p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: nicht vorbehandelte Pat. mit CLL</p> <p>Intervention: Rituximab + Fludarabin+ Cyclophosphamid (FCR)</p> <p>Komparator: Fludarabin+ Cyclophosphamid (FC)</p>

<p>leukaemia: an evidence review of the submission from Roche</p>	<p>Endpunkte: PFS, OS, ereignisfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Response, Dauer der Response, Zeit bis zur erneuten CLL-Therapie, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 (n=810; CLL-8-Studie)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: HR 0,72 (95% CI 0,48;1,09) • PFS: HR 0,56 (95% CI 0,43;0,72) • ereignisfreies Überleben HR 0,55 (95% CI 0,43;0,70) • komplette Response: 36% vs. 17,1% • partielle Response: 50,1% vs. 55,5% (n.s.) • Nebenwirkungen Grad 3-4 77% vs. 62% <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>“Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in people for whom fludarabine in combination with cyclophosphamide (FC) is considered appropriate. Rituximab in combination with chemotherapy agents other than fludarabine and cyclophosphamide is not recommended for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.”</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med): Studie vorzeitig beendet aufgrund signifikantem Unterschied in PFS, daher Daten zu OS nicht verwertbar</p>
<p>Nunes et al., 2015 [16].</p> <p>Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamid</p>	<p>1. Fragestellung <i>“this systematic review with meta-analysis aims to comparatively evaluate the effectiveness and safety of FC and FCR regimens.”</i></p> <p>2. Methodik</p> <p>Population Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung</p>

<p>e versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis</p>	<p>Intervention: FCR</p> <p>Komparator: FC</p> <p>Endpunkt: primär: PFS, OS, CR sekundär: Sicherheitsprofil</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2.433)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i></p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: SMD (Monate) 4,37 (95% CI 3,53;5,21) zugunsten FCR (3 RCTs, n=1.881), p<0,001, I²>50% • PFS: SMD (Monate) 10,33 (95% CI 6,24;14,42) zugunsten FCR (4 RCTs, n=2.433), p<0,001, I²>50% • CR: OR = 2,58 (95% CI 2,13–3,13), p<0,05 zugunsten FCR (4 RCTs, n=2.433), I²=0% • Sicherheit: Neutropenie Grad 3-4 OR = 1,62 (95% CI 1,35;1,96) p<0,05, I²=67%, zuungunsten FCR • Sicherheit: unerwünschte Wirkungen insgesamt OR = 1,75 (95% CI 1,35;2,25) p<0,05, I²=23%, zuungunsten FCR <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>„FCR can result in CR and improve the PFS and OS; how-ever, significant rituximab-related adverse effects such as grade III/IV neutropenia and others may occur.“</i></p>
<p>Terasawa et al., 2013 [22].</p> <p>Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic</p>	<p>1. Fragestellung <i>„We performed a multiple-treatment meta-analysis using direct and indirect data based on all available head-to-head randomized controlled trials (RCTs) to compare the benefits and harms of first-line treatments for untreated advanced-stage CLL.“</i></p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung im Stadium B-C nach Binet oder <i>intermediate to high-risk</i> nach Rai</p>

leukemia: A multiple-treatment meta-analysis

ausgewertete Vergleiche:

Table 1
Grouping of treatment regimens in main analyses and sensitivity analyses^a.

#	Main analysis	Example	Sensitivity analysis ^b
1	Single-agent chlorambucil ^c	Chlorambucil	Conventional chemotherapies
2	Conventional combination regimens	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)	
3	Single-agent fludarabine	Fludarabine	Purine analogue monotherapies
4	Single-agent cladribine	Cladribine	
5	Fludarabine-based combination regimens	Fludarabine, cyclophosphamide (FC)	Purine analogue-based combination regimens
6	Cladribine-based combination regimens	Cladribine, cyclophosphamide	
7	Fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR)	Purine analogue-based chemoimmunotherapies
8	Pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies	Pentostatin, cyclophosphamide, rituximab	
9	Single-agent alemtuzumab	Alemtuzumab	Single-agent alemtuzumab
10	Single-agent bendamustine	Bendamustine	Single-agent bendamustine
11	High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation ^d	NA	NA

^a These treatment categories may or may not include steroids in addition to the chemotherapies (e.g., chlorambucil and prednisone, a steroid, was still categorized as single-agent chlorambucil).

^b Some of the treatment categories in the main analysis are aggregated: conventional chemotherapies (combining single-agent chlorambucil and conventional combination regimens); purine analogue monotherapies (single-agent fludarabine and single-agent cladribine); purine analogue-based combinations (fludarabine-based combination regimens and cladribine-based combination regimens); purine analogue-based chemoimmunotherapies (fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies and pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies).

^c Any chlorambucil monotherapies regardless of dose intensity.

^d No eligible studies used this treatment, and it is not analyzed further.

Endpunkte:

primär: OS

sekundär: PFS, behandlungsassoziierte Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Juni 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25
(n=7.926)

Qualitätsbewertung der Studien: *entsprechend Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

3. Ergebnisdarstellung

- OS:

“Statistically significant difference was found in only 1 (from a single trial) out of 13 treatment contrasts with data on OS: fludarabine-rituximab-based immunochemotherapy was superior to fludarabine-based combination (summary HR = 0.67, 95% CI: 0.48,0.92).”

- PFS:

“In meta-analyses of head-to-head studies fludarabine monotherapy, fludarabine-based combination, alemtuzumab, and bendamustine were superior to chlorambucil; fludarabine-based combination was better than conventional combination or fludarabine alone; and fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapy was superior to fludarabine-based combination.”

- behandlungsassoziierte Mortalität

“chlorambucil had lower TRM than fludarabine-based combination or fludarabine alone; however, these two comparisons were based on only two studies each”

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

“For young uncomplicated patients, based on our ranking analysis, bendamustine and fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies such as FCR may be good candidates of

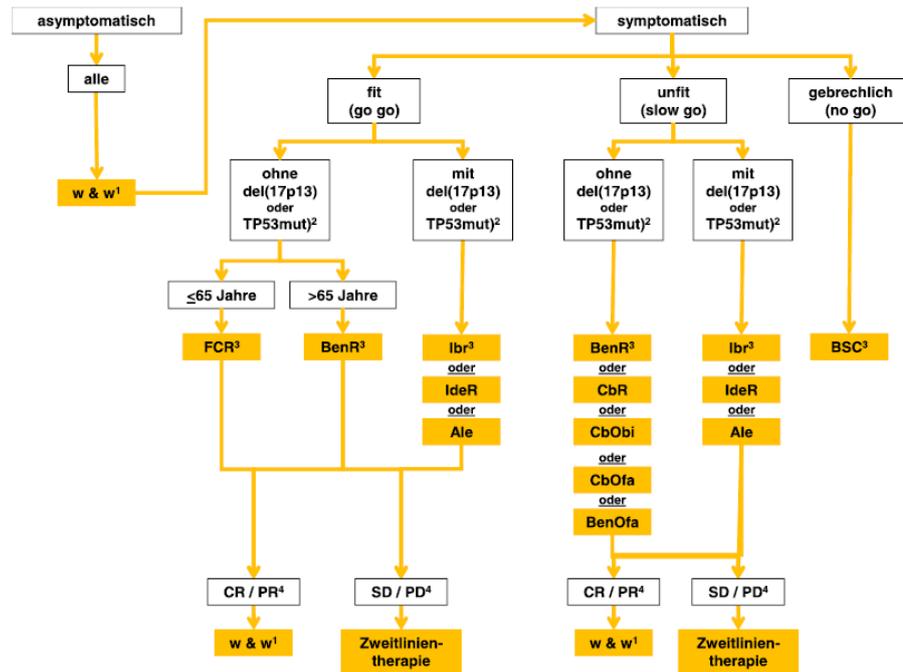
	<p>priority to be compared if improving PFS is of particular importance. (...) For typical frail elderly CLL patients, randomized evidence is generally insufficient and thus any treatment comparisons are informative. Because chlorambucil-based regimens cost less and are less toxic, and as recommended by the current practice guidelines^{9, 10} are still a realistic first-line therapy choice”</p>
<p>Lepretre et al., 2015 [9].</p> <p>Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies</p>	<p>1. Fragestellung <i>“This systematic review collates all the empirical evidence on the efficacy and safety of CLB used alone or in combination with other treatments in CLL patients and in patients with low-grade NHLs.”</i></p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung</p> <p>Intervention: Chlorambucil, Dosierung heterogen: <i>“The dosages, administered by cycles every 28 days, ranged as follows: 40 mg/m² day 1, 10 mg/m² day 1–7 or day 10, 12 mg/m² day 1–7, 0.4 mg/kg to 0.8 mg/kg day 1 and day 15. For a subject with a body surface area of 2 m² or weighing 80 kg, the estimated total dose per cycle was 80mg on day 1, 140mg to 168mg over 7 days, 64mg to 128mg twice (day 1 and day 15) or 200mg over 10 days. The total dose administered per 28-day cycle ranged from 80mg (day 1) to 200mg (over 10 days). Treatment was repeated every 28 days to a maximum of 6–12 cycles.”</i></p> <p>Komparator: Fludarabin, Cladribin, Alemtuzumab, Bendamustin, Ofatumumab, Obinutuzumab, Rituximab</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, Response (gesamt, komplett, partiell), Sicherheit</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Juni 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n=3.775)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (keine Metaanalyse durchgeführt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil-Monotherapie vs. Komparatoren oder vs. Chlorambucil plus Anti-CD20-Antikörper <p>Chlorambucil gegenüber Komparatoren bei den meisten Wirksamkeitsendpunkten statistisch signifikant <u>unterlegen</u></p>

	<p>Nebenwirkungen: Chlorambucil hat weniger Grad 3-4 Neutropenien im Vergleich zu Bendamustin (1 RCT: 10,6% vs. 23%), Fludarabin (2 RCTs: 19 vs. 27%, 28 vs. 41%), Cladribin (1 RCT: 11% vs. 23%), Ofatumumab (1 RCT: 14% vs. 26%), Rituximab (16% vs. 27%), Obinutuzumab (16% vs. 35%); insgesamt auch weniger schwere Infektionen vs. Bendamustin, Fludarabin und Cladribin, nicht aber vs. Anti-CD20-Antikörper</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“In conclusion, our review has shown that the main advantage of CLB is its low level of toxicity in comparison with PNAs such as fludarabine, in CLL (...).The results of new studies showed that CLB monotherapy should be used less frequently, since the combination of CLB with anti-CD20 antibody is more effective than CLB alone”</i></p>

Leitlinien

<p>DGHO 2014 [3]. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen</p>	<p>Leitlinie der DGHO, OeGHO (Österreich) und SGHSSH (Schweiz) zur Diagnose und Therapie von Patienten mit CLL</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none">– Grundlage ist das AWMF-Regelwerk - Evidenzklassifizierung nach Oxford oder SIGN (siehe Tabellenblätter) - Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor– Update der Version von 2012– Suchzeitraum Nov. 2014 <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise: methodische Details der LL nur im passwortgeschützten Bereich der DGHO-Webseite verfügbar</p>
---	---

Abbildung 4: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

¹ w & w - abwartendes Verhalten;

² zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

³ Therapie: Ale - Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Cb - Chlorambucil, F - Fludarabin, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, P - Prednison, R - Rituximab;

⁴ PD - Progress, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung

Empfehlungen

Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation - Guter Allgemeinzustand:

- „Bei körperlich fitten Patienten (z.B. CIRS < 6) mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR)“ (1 RCT Phase III)
- „Eine Alternative zu FCR kann die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) sein, insbesondere bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion“ (RCT: CLL10)

Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation Reduzierter Allgemeinzustand:

- „Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen für die Chemotherapie mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil bzw. Bendamustin. Im direkten Vergleich hat sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich der Remissionsraten, der Rate kompletter Remissionen und des progressionsfreien Überlebens überlegen gezeigt“ (1 RCT Phase II)
- „Hinzunahme von Rituximab bzw. von Obinutuzumab die

	<p><i>Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie bei diesen Patienten verbessert“ (1 RCT)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„In einer weiteren Phase-III-Studie bei nicht für eine Fludarabin-Therapie geeigneten Patienten erzielte Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil höhere Remissionsraten und ein längeres progressionsfreies Überleben als die Monotherapie mit Chlorambucil“ (1 RCT Phase III)</i> • <i>„Zusammengefasst sollten auch komorbide Patienten eine Therapie mit Bendamustin (dosisreduziert auf 70mg/m², Tag 1+2) in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab, oder mit Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, Obinutuzumab oder Ofatumumab erhalten.“</i> • <i>„Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität im Vergleich zu einer Chlorambucil- oder einer Bendamustin-basierten Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen“ (1 RCT)</i> <p>Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation Schlechter Allgemeinzustand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>„Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand steht die supportive Therapie an erster Stelle. Diese kann auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten.“</i>
<p>Eichhorst et al., 2015 [4].</p> <p>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Leitlinie der European Society for Medical Oncology Update von 2011</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p><i>“These clinical practice guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for clinical practice guidelines development. The relevant literature has been selected by the expert authors. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 3.”</i></p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>“Levels of evidence</p> <p><i>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</i></p> <p><i>II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials</i></p>

	<p>or of trials with demonstrated heterogeneity</p> <p><i>III Prospective cohort studies</i></p> <p><i>IV Retrospective cohort studies or case–control studies</i></p> <p><i>V Studies without control group, case reports, experts opinions</i></p> <p>Grades of recommendation</p> <p><i>A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i></p> <p><i>B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</i></p> <p><i>C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional</i></p> <p><i>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i></p> <p><i>E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended'</i></p> <hr/> <p>Binet stage A and B with active disease or Binet stage C; Rai 0–II with active disease or Rai III–IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • “front-line treatment. In physically fit patients (physically active, with no major health problems, normal renal function) without TP53 deletion/mutation, FCR is the standard first-line therapy: improvement of OS has been demonstrated with this first-line chemoimmunotherapy (Figure 1) [I,A]” (1 RCT) • “In fit but elderly patients, FCR was shown to be associated with a higher rate of severe infections when compared with bendamustine plus rituximab (BR) [19]. Therefore, in this group of patients, therapy with BR may be considered, although it produces fewer complete remissions than FCR [I, B].” (1 RCT) • “In patients with relevant co-morbidity, who are usually older, but without TP53 deletion/mutation, the combination of chlorambucil plus an anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab or obinutuzumab) prolongs progression-free survival (PFS) when compared with monotherapy and is therefore the standard approach [I, A]” (2 RCTs)
<p>Mauro et al. 2012 [11]</p> <p>SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the</p>	<p>gemeinsame LL der Italian Society of Hematology (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)</p> <p>Update von 2006</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p>

<p>management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Ermittlung des Aktualisierungsbedarfs, Anwendung der GRADE-Methodik für Reformulierung der first-line- und second-line Therapie, Durchführung einer syst. Literaturrecherche, Vorbereitung von Evidenz- und Summary of Findings-Tabellen, Formulierung von Empfehlungen, Konsensfindung mittels Delphi-Prozess in Expertenpanel nach Vorbereitung durch kleinere Arbeitsgruppe</p> <p>Suchzeitraum: 2005-Dez. 2009, Update März 2011</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: <i>“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”</i></p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <p>SIE erhielt für die Entwicklung der LL finanziellen Zuschuss von Genzyme, Glaxo, Mundipharma und Roche; SoF- und Evidenztabellen nicht veröffentlicht</p>
	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“Younger CLL patients and selected older patients with a good performance status, no clinically significant co-morbidities and with no deletion 17p-and/or p53 mutations, should receive FCR regimen.” (2 RCTs, 1 SR)</i> • <i>“Patients not eligible for FCR regimen should be treated with a less toxic regimen in order to pursue a control of the diseases and a good quality of life, while preserving overall survival. Chlorambucil, bendamustine, fludarabine, cladribine, as single agents, fludarabine or cladribine associated with cyclophosphamide have been tested in RCTs and there is evidence of the efficacy and safety of use.”</i>
<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [12]</p> <p>Non-Hodgkin’s Lymphomas</p> <p>Version 2.2015</p>	<p>Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (USA)</p> <p>Update von Januar 2015</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - eigenes Graduierungssystem - industriefinanziert - Angaben zu CoI in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden</p> <p>Suchzeitraum: März 2015</p>

	<p>Grades of Recommendation:</p> <p>Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p>
	<p>Empfehlungen (S. 23)</p> <p><i>“SUGGESTED TREATMENT REGIMENS (in order of preference)</i></p> <p><i>CLL without del (11q) or del (17p)</i></p> <p><i>First-line therapy</i></p> <p><i>Frail patient, significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</i> • <i>Ofatumumab + chlorambucil</i> • <i>Rituximab + chlorambucil</i> • <i>Obinutuzumab (category 2B)</i> • <i>Rituximab (category 2B)</i> • <i>Chlorambucil (category 2B)</i> • <i>Pulse corticosteroids (category 3)</i> <p><i>Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</i> • <i>Ofatumumab + chlorambucil</i> • <i>Rituximab + chlorambucil</i> • <i>Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) ± rituximab</i> • <i>Obinutuzumab (category 2B)</i> • <i>Fludarabine ± rituximab (category 2B)²</i> • <i>Chlorambucil (category 2B)</i> • <i>Rituximab (category 3)</i> • <i>Cladribine (category 3)</i> <p><i>Age <70 y without significant comorbidities</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chemoimmunotherapy</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) (category 1)³</i>

² “In patients ≥70 y, fludarabine does not have a benefit for first-line therapy over other therapies including chlorambucil”

³ “Data from the CLL10 study confirms the superiority of FCR over BR in younger patients. For patients >65 y, the outcome was similar for both regimens with less toxicity for BR. BR may be a reasonable

	<ul style="list-style-type: none"> ○ FR (fludarabine, rituximab) ○ PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) ○ Bendamustine ± rituximab”
<p>Oscier et al. 2012 [17]</p> <p>Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>Leitlinie des British Committee for Standards in Hematology</p> <p>Methodik</p> <p>“All BCSH guidelines are initiated by one of the four Task Forces who invite a writing group of experts in their clinical fields to draft the guideline. 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 have used the "GRADE" nomenclature.“ // Arbeitsschritte: Einrichtung einer Writing Group, Declarations of Interest, Einreichung eines LL-Vorschlags (dafür gibt es ein Template), Schreiben des LL-Entwurfs auf der Basis einer syst. LL-Recherche und Auswertung gemäß GRADE.</p> <p>Suchzeitraum: Aug. 2011</p> <p>Strength of Recommendation</p> <p>“Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are very certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.</p> <p>Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.</p> <p>Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations.</p> <p>Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.”</p> <p>Quality of Evidence</p>

alternative for older patients otherwise eligible for chemoimmunotherapy and is associated with fewer myelosuppressive toxicities.”

	<p><i>“The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).</i></p> <p><i>(A) High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</i></p> <p><i>(B) Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</i></p> <p><i>(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.</i></p> <p><i>(D) Very Low: Any estimate of effect is very uncertain.”</i></p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p><i>“Initial treatment of fit patients with no TP53 abnormality” [11 Studien, davon 4 RCTs Phase III]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>“FCR is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients outside clinical trials (Grade A1).”</i> <p><i>“Initial treatment of unfit patients with no TP53 abnormality” [9 Studien, davon 5 RCTs Phase III]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>“Options for patients unfit for FCR include chlorambucil or bendamustine. [B1]</i> ○ <i>Entry of patients into trials of chlorambucil or bendamustine in combination with anti CD20 antibodies is strongly encouraged. [B1]</i> ○ <i>Further studies are required to determine the efficacy of dose-reduced FC or FCR.” [B1]</i>
<p>Prca et al. 2015 [21]</p> <p>Version 3</p> <p>Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline, Version 3</p>	<p>Leitlinie vom Program in <i>Evidence-based Care (PEBC)</i> und <i>Cancer Care Ontario (CCO)</i></p> <p>Update der Version von 2006</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>systematische Evidenzaufbereitung (inklusive Leitlinien) - Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen - formale Konsensusprozesse nicht regelhaft</p> <p>Suchzeitraum: Okt. 2013</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p><i>“Recommendation 3</i></p>

	<p><i>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i></p> <p><i>Previously Untreated Patients [4 RCTs]</i></p> <p>a. <i>Patients with previously untreated CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.</i></p> <p>b. <i>In patients with previously untreated CLL/SLL who are appropriate candidates for chlorambucil chemotherapy, the addition of rituximab can be considered.”</i></p> <p><i>“Qualifying Statements for Recommendation 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m² given at the beginning of the first cycle, followed by a dose of 500 mg/ m² given at the beginning of each subsequent treatment cycle of chemotherapy as this was the treatment dose and schedule used in the included studies.”</i>
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE 2011 [13]</p> <p>Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p>Guidance</p> <p><i>“Bendamustine is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: April 2010 (lt. <i>manufacturer submission</i>) Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Knauf 2009, n=319, Bendamustin vs. Chlorambucil), Details siehe http://www.nice.org.uk/guidance/ta216</p>
<p>NICE 2015 [14]</p> <p>Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p>Guidance</p> <p><i>“1.1 Obinutuzumab, in combination with chlorambucil, is recommended as an option for adults with untreated chronic lymphocytic leukaemia who have comorbidities that make full-dose fludarabine-based therapy unsuitable for them, only if:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bendamustine-based therapy is not suitable and</i> • <i>the company provides obinutuzumab with the discount agreed in the patient access scheme.</i> <p><i>1.2 People whose treatment with obinutuzumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: April 2014 (lt. <i>manufacturer submission</i>) Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Goede 2014, n=1.598, Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil oder Chlorambucil alleine), Details siehe http://www.nice.org.uk/guidance/ta343</p>
<p>NICE 2015 [15]</p> <p>Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p>Guidance</p> <p><i>“1.1 Ofatumumab in combination with chlorambucil is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia only if:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>the person is ineligible for fludarabine-based therapy and</i> • <i>bendamustine is not suitable and</i> • <i>the company provides ofatumumab with the discount agreed in the patient access scheme.</i> <p><i>1.2 People whose treatment with ofatumumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue ofatumumab until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Dez. 2013 (lt. <i>manufacturer submission</i>) Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Hillmen 2013, n=447, Ofatumumab + Chlorambucil oder Chlorambucil alleine), Details siehe http://www.nice.org.uk/guidance/ta344</p>
<p>pan-Canadian Oncology</p>	<p>Objectives</p> <p><i>“To evaluate the effect of bendamustine, either as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents on patient</i></p>

<p>Drug Review, 2013 [18]</p> <p>Bendamustine (Treanda) for First Line CLL</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p><i>outcomes compared to appropriate comparators in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL)."</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Sept. 2012 Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten Daten von einem RCT (Knauf 2009, N=319) in 9 Publikationen ausgewertet</p> <p>Conclusions <i>"The Clinical Guidance Panel concluded that there is an overall clinical benefit to bendamustine in the treatment of previously-untreated patients with CLL who are not suitable candidates for more intensive regimens. This conclusion is based on the results of one high-quality randomized, active control study comparing bendamustine with chlorambucil (Study 02CLLIII) that demonstrated a clear clinically- and statistically-significant improvement in progression-free survival. In reaching this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered that:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Study 02CLLIII showed a clear benefit to untreated patients with Binet stage B or C CLL who were under the age of 75 and had ECOG performance status 0 – 2.</i> • <i>While patients with CLL may initially be observed, most eventually require treatment for their disease. Treatment options for older or unfit patients are limited.</i> • <i>The frequency and severity of adverse events observed with bendamustine are consistent with the adverse events seen with other front-line regimens for CLL. Physicians who treat CLL are comfortable managing patients with grade 3 / 4 cytopenias. Extramedullary toxicity was generally mild."</i>
<p>pan-Canadian Oncology Drug Review, 2015 [19]</p> <p>Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p>Objectives <i>"To evaluate the effectiveness and safety/toxicity of obinutuzumab when used in combination with chlorambucil compared with current standards in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) where fludarabine is inappropriate and require therapy."</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Dez. 2014 Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten Daten von einem RCT (Goede 2014, N=781) ausgewertet</p> <p>Conclusions <i>"The pCODR Hematology Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the use of obinutuzumab plus chlorambucil in the first line treatment of CLL patients unfit for FCR chemotherapy. This is based on one high-quality randomized controlled trial that demonstrated a clinically and statistically significant benefit in overall survival compared to chlorambucil and a clinically and statistically significant benefit in PFS compared to both chlorambucil and rituximab-chlorambucil. Although there is an increased rate of grade 3 or greater adverse events with the use of obinutuzumab, this is primarily due to infusion reactions at the time of the first infusion. This and other toxicities are predictable and manageable."</i></p>
<p>pan-Canadian</p>	<p>Objectives</p>

<p>Oncology Drug Review, 2015 [20]</p> <p>Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p><i>“To evaluate the effectiveness and safety/toxicity of ofatumumab (Arzerra) when used in combination with an alkylating agent, in comparison with current standards in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) requiring therapy, for whom fludarabine treatment is considered inappropriate.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Nov. 2014 Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten Daten von einem RCT (Hillmen 2013, N=477) ausgewertet</p> <p>Conclusions <i>„The Clinical Guidance Panel concluded that there may be net clinical benefit to providing ofatumumab to patients with untreated CLL who are ineligible for treatment with fludarabine. The panel based its conclusion on a single open label, randomized study showing a modest nine month improvement in progression-free survival.</i> <i>In reaching this conclusion the Panel also considered that:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The burden of the described treatment, including time to attend for infusions and higher rates of adverse effects, is difficult to justify for in light of the modest benefit reported.</i> • <i>The quality of life data seems to suggest reduced quality of life in some domains for individuals treated with ofatumumab.”</i>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 14.10.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
#2	Chronic:ti,ab,kw or b-cell:ti,ab,kw
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw
#4	leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw
#5	#2 and #3 and #4
#6	chronic:ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw
#7	#4 and #6
#8	lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma:ti,ab,kw
#9	Non-Hodgkin*:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#10	malignant:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#11	b-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#12	b-cell malignancy:ti,ab,kw
#13	CLL:ti,ab,kw
#14	small-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#15	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#16	SLL:ti,ab,kw
#17	#1 or #5 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#17 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

Leitlinien, SR, HTAs in PubMed am 14.10.2015

#	Suchfrage
#1	"leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]
#2	(b-cell[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract])
#3	((((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid*[Title/Abstract] OR lymphatic*[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract])
#4	(leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	#2 AND #3 AND #4
#6	(chronic[Title/Abstract] AND b-cell[Title/Abstract])
#7	#4 AND #6
#8	lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#9	Non-Hodgkin*[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#10	malignant[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#11	b-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	b-cell malignancy[Title/Abstract]
#13	CLL[Title/Abstract]
#14	small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#15	small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#16	SLL[Title/Abstract]
#17	#1 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title])
#19	#17 AND #18
#20	#17 AND #18 Filters: Publication date from 2010/10/01 to 2015/10/14
#21	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR

#	Suchfrage
	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (*[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])))
#22	"meta analysis"[Publication Type]
#23	"technical report"[Publication Type]
#24	systematic[sb]
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24
#26	#17 AND #25
#27	#17 AND #25 Filters: Publication date from 2010/10/01 to 2015/10/14
#28	#27 NOT #19
#29	#28 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Literatur:

1. **Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N.** Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (11): CD008079.
2. **Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB.** A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2012; 38 (8): 1004-11.
3. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand November 2014. Berlin (GER): DGHO 2014; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/ctl>, Zugriff am 14.10.2015.
4. **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v78-v84.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL Vom 17. Februar 2011; [1043 A]. BAnz 2011; (70): 1659. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1304/2011-02-17_AM-RL-VI_Fludarabin_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab vom 5. Februar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf, Zugriff am 12.10.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV; Obinutuzumab vom 5. Februar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3184/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_ZD.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2015; 41 (2): 77-93.
9. **Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G.** Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. Leuk Lymphoma 2015; 1-14.
10. **Main C, Pitt M, Moxham T, Stein K.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. Health Technol Assess 2010; 14 (Suppl. 2): 27-32.
11. **Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiatelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S.** SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012; 36 (4): 459-66.

12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin's Lymphomas; Vers. 2.2015. Fort Washington(USA): NCCN 2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf, Zugriff am 14.10.2015.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). London (UK): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/guidance-bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/guidance-obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/guidance-ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
16. **Nunes AA, da Silva AS, Souza KM, Koury CN, de Mello LM.** Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94 (3): 261-9.
17. **Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J.** Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159 (5): 541-64.
18. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Bendamustine (Treanda) for First Line CLL. Final Clinical Guidance Report. Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2013; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-treandacll1st-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
19. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia. Final Clinical Guidance Report). Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2015; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-gazyva-cll-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
20. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia. Final Clinical Guidance Report. Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2015; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-arzerra-cll-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
21. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline. Vers. 3., Stand 31. März 2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2015; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>, Zugriff am 14.10.2015.
22. **Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA.** Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39 (4): 340-9.

23. **Vidal L, Gafter GA, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O.** Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): CD009045.